*Т. О. Скрипник***РОЗЛАДИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА ТА ЕПІЛЕПСІЯ: ПОДВІЙНА ДІАГНОСТИКА
ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ СТРАТЕГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)***Т. А. Скрипник***Расстройства аутистического спектра и эпилепсия: двойная диагностика и терапевтические стратегии
(обзор литературы)***Т. О. Skrypnyk***Autism spectrum disorders and epilepsy: dual diagnosis and therapeutic strategies
(literature review)**

Розлади аутистичного спектра (РАС) характеризуються істотним генетичним та клінічним поліморфізмом, коморбідністю з неврологічними та психічними розладами.

У дітей з РАС на електроенцефалограмі (ЕЕГ) часто реєструються вогнища епілептиформної та специфічної епілептичної активності, які мають причинно-наслідковий взаємозв'язок з поведінковими та емоційно-вольовими порушеннями. Наявність специфічної епілептичної активності на ЕЕГ, порушення соціальної реципрокності та повторювальна поведінка можуть бути проявами єдиного патологічного процесу, результатом якого є порушення розвитку. Перебіг РАС може ускладнюватися епілептичними нападами, зокрема у разі застосування нейрометаболических лікарських засобів.

Протиепілептичні лікарські засоби (ПЕЛЗ), за результатами окремих контрольованих досліджень, виявилися ефективними під час лікування психічних розладів, коморбідних з РАС, зокрема емоційної нестабільності, дратівливості, рухової розгальмованості. ПЕЛЗ, що стимулюють нейротрансмісію γ -аміномасляної кислоти, більш ефективні при РАС, порівняно з блокаторами глутаматергічної системи. Тимоізолептичні властивості окремих ПЕЛЗ, зокрема карбамазепіну, вальпроатів, ламотригіну, в окремих контрольованих дослідженнях продемонстрували ефективність при регуляції порушень настрою, як у дітей з РАС, так і у дітей з епілепсією. При використанні карбамазепіну, топірамату у дітей із РАС, можуть спостерігатися погіршення уваги та пізнавальної активності; погіршення уваги може супроводжуватися посиленням гіперактивності, імпульсивності, рухової розгальмованості. Використовуючи ПЕЛЗ, слід очікувати більшої частоти та тяжкості побічних ефектів, зокрема порушень когнітивного функціонування, розвитку рухових функцій, що може призвести до погіршення загальної функціонування та передчасної інвалідизації, навіть у разі досягнення контролю над судомою. Обговорюються специфічні дані щодо альтернативних методів лікування РАС з епілептичними нападами, а саме дієти (кетогенна, модифікована Аткинса).

Ключові слова: розлад аутистичного спектра, епілепсія, епілептичні напади, протиепілептичні лікарські засоби (ПЕЛЗ)

Расстройства аутистического спектра (РАС) характеризуются значительным генетическим и клиническим полиморфизмом, коморбидностью с неврологическими и психическими расстройствами.

У детей с РАС на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) часто регистрируются очаги эпилептиформной и специфической эпилептической активности, имеющие причинно-следственную взаимосвязь с поведенческими и эмоционально-волевыми нарушениями. Наличие специфической эпилептической активности на ЭЭГ, нарушение социальной реципрокности и повторяющееся поведение могут быть проявлениями единого патологического процесса, результатом которого является нарушение развития. Течение РАС может осложняться эпилептическими припадками, в частности при применении нейрометаболических лекарственных средств.

Противоэпилептические лекарственные средства (ПЭЛС), по результатам отдельных контролируемых исследований, оказались эффективными при лечении психических расстройств, коморбидных с РАС, в частности эмоциональной нестабильности, раздражительности, двигательной расторможенности. ПЭЛС, стимулирующие нейротрансмиссию γ -аминомасляной кислоты, более эффективны при РАС по сравнению с блокаторами глутаматергической системы. Тимоизолептические свойства отдельных ПЭЛС, в частности карбамазепина, вальпроатов, ламотриджина, в отдельных контролируемых исследованиях продемонстрировали эффективность при регуляции нарушений настроения, как у детей с РАС, так и у детей с эпилепсией. При использовании карбамазепина, топирамата у детей с РАС могут наблюдаться ухудшение внимания и познавательной активности; ухудшение внимания может сопровождаться усилением гиперактивности, импульсивности, двигательной расторможенности. Используя ПЭЛС, следует ожидать большей частоты и тяжести побочных эффектов, в частности нарушений когнитивного функционирования, развития двигательных функций, что может привести к ухудшению общего функционирования и преждевременной инвалидизации, даже при достижении контроля над судорогами. Обсуждаются специфические данные по альтернативным методам лечения РАС с эпилептическими приступами, таких как диеты (кетогенная, модифицированная Аткинса).

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, эпилепсия, эпилептические припадки, противоэпилептические лекарственные средства (ПЭЛС)

Autism spectrum disorders (ASD) are characterized by significant genetic and clinical polymorphism, comorbidity with neurological and mental disorders.

In children with ASD, hotbeds of epileptiform and specific epileptic activity are often registered on the electroencephalogram (EEG), which have a causal relationship with behavioral and emotional disorders. The presence of specific epileptic activity on the EEG, impaired social reciprocity and repetitive behavior may be manifestations of a single pathological process, that results in developmental disorder. The course of ASD can be complicated by epileptic seizures, in particular with the use of neurometabolic drugs.

According to the results of some controlled studies, antiepileptic drugs (AED) have shown their effectiveness in the treatment of mental disorders in ASD, including emotional instability, irritability, inhibition of movement. AED which stimulate neurotransmission of γ -aminobutyric acid, are more effective in ASD than blockers of the glutamatergic system. Thymoisoleptic properties of some AED, in particular carbamazepine, valproate acid, lamotrigine in some controlled studies have shown efficacy in the regulation of mood disorders in both children with ASD and children with epilepsy. With the use of carbamazepine, topiramate in children with ASD, there may be impaired attention and cognitive activity; deterioration of attention may be accompanied by increased hyperactivity, impulsivity, motor deceleration. The use of AEDs should be expected to increase the frequency and severity of side effects, including cognitive impairment, motor development, which may lead to impaired general functioning and premature disability, even with seizure control. Specific data on alternative treatments for ASD with seizures such as diet (ketogenic, modified Atkins) are discussed.

Key words: autism spectrum disorder, epilepsy, epileptic seizures, antiepileptic drugs (AED)

Розлад аутистичного спектра є поширеним розладом нейророзвитку, який проявляється у ранньому віці у вигляді порушень соціальної взаємності, комунікації, наявності специфічних інтересів та повторювальною поведінкою [1].

Етіологічні чинники і далі є об'єктом наукових досліджень, але відомо, що існує складний генетичний компонент, з безліччю сімейних закономірностей успадкування (за оцінкою — до 1000 генів), потенційно причетних до спричинення розвитку патологічного процесу. Сімейні дослідження вказують на сильний спадковий компонент в етіології аутизму. Однак ці дослідження не встановили 100 % рівня відповідності, що свідчить також і про важливість впливу чинників навколишнього середовища [2].

Серед дітей, які відповідають критеріям розладу аутистичного спектра, справжнє співвідношення осіб чоловічої статі і жіночої статі становить не 4 : 1, як це часто припускають; радше, це ближче до 3 : 1. Є діагностична ґендерна упередженість, а це означає, що дівчата, які відповідають критеріям РАС, мають непропорційний ризик не отримати клінічний діагноз аутизму [3].

Поширеність розладу аутистичного спектра, за різними даними, становить 1—3 % серед дитячої популяції [4].

Поширеність РАС неухильно збільшується протягом останніх двох десятиліть, і за поточними оцінками вона досягає 1 з 36 дітей [5].

Епідеміологічні дослідження, орієнтовані на досліджування негенетичних факторів ризику виникнення РАС, встановили літній вік батьків та передчасні пологи як фактори ризику маніфестації аутизму, вказуючи на те, що пренатальний вплив забруднення повітря та передчасне народження дитини, проблеми виношування вагітності є потенційними факторами ризику, тому є потреба подальшого досліджування певних допологових причин, умов метаболізму та впливу хімічних речовин, що порушують роботу ендокринної системи матері майбутньої дитини [6].

Майже 75 % хворих на РАС хворіють на супутні психічні захворювання або захворювання, які можуть включати синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (РДУГ), тривожний розлад, біполярний розлад, депресію, синдром Туретта та інші [5, 7].

Майже 45 % осіб з аутизмом також додатково мають інтелектуальну недостатність різного ступеня тяжкості, 12—70 % — клінічну депресію, у 8—30 % осіб із РАС є епілепсія, у 42—56 % — тривожність та у 9—70 % наявні проблеми у роботі шлунково-кишкового тракту [8].

Коморбідність з іншими неврологічними розладами є досить високою, зокрема у 15—33 % — поєднання розладу аутистичного спектра та епілепсії. Взаємозв'язок між РАС та епілепсією є двоспрямованим і міцно пов'язаний з наявністю інтелектуальної недостатності [9].

Особи з розладом аутистичного спектра часто виявляють асоційовані порушення у вигляді епілептиформної активності на електроенцефалогра-

мі (діапазон поширеності — від 10,3 % до 72,4 %) та епілепсію (діапазон поширеності — 5—46 %). Епілептиформні відхилення можуть відігравати причинну роль у розвитку аутизму, оскільки аутистична регресія, тобто прогредієнтна втрата набутих навичок, погіршення показників розвитку дитини, істотно більше асоціюється з дітьми з симптомами епілепсії [цит. за 10].

Діти з розладом аутистичного спектра мають вищий ризик розвитку відхилень на ЕЕГ. Епілепсія у разі поєднання з розладом аутистичного спектра погіршує розвиток та адаптивне функціонування. Діти з РАС та аномальними відхиленнями на ЕЕГ були більш схожими на дітей з епілепсією, ніж на дітей з нормальними результатами ЕЕГ. Наявність аномальної ЕЕГ або епілепсії на фоні РАС свідчить про гірший розвиток та зменшення адаптаційного функціонування [11].

Близько 20—38 % дітей з розладом аутистичного спектра мають патологічні нейрофізіологічні феномени під час нейрофізіологічного дослідження, що може також зумовлювати поведінкові та неврологічні порушення у дітей цієї групи. Дослідження пацієнтів з розладами аутистичного спектра та будь-яких дітей з регресією мовлення завжди повинно містити ЕЕГ, що реєструє сон, щоб виключити набуту епілептичну афазію (синдром Ландау — Клеффнера). Складні взаємозв'язки між аутизмом та епілепсією є мостом для подальшого пізнання спільних нейрональних мереж як для аутизму, так і для епілепсії [12].

У більшості дітей з РАС можна виявити поліморбідність психічних та неврологічних розладів протягом їхнього життя, патоморфоз і зміну симптомів цих розладів у процесі зростання та дорослішання дітей.

Деякі дані свідчать про те, що є два піки виникнення епілепсії при аутизмі: у ранньому дитинстві та підлітковому віці [13]. Однак немає вірогідного механізму аутизму, що спричиняє епілепсію. Спільна поява аутизму та епілепсії майже напевно є результатом основних факторів, притаманних для обох станів, зокрема як генетичні, так і чинники навколишнього середовища.

Ранній прояв епілептичного процесу пов'язаний з високою часткою в анамнезі у дітей цієї групи передчасних пологів, наявністю вродженої патології, перинатального гіпоксично-ішемічного ураження мозку, випадків гідроцефалії та дитячого церебрального паралічу, затримки розвитку моторних навичок та низьких показників когнітивного функціонування.

Раннє виникнення судом має численні руйнівні ефекти на нервовий розвиток, зокрема і тривалі фізіологічні та функціональні дефіцити в гіпокампі, ненормальну синаптичну перебудову та дисфункцію кіркових інтернейронів [14].

Рання маніфестація епілептичного процесу може призводити до регресу набутих раніше навичок, зокрема мовленнєвих, моторних.

Ключовим фактором ризику, про який повідомляється, є наявна інтелектуальна недостатність, яка збільшує ризик епілепсії при РАС у три-п'ять разів [15].

Напади можуть спричинити дезадаптивну синаптичну пластичність, що призводить до дисбалансу нейромедіаторних систем збудження/гальмування, що є причиною погіршення когнітивного розвитку та негативного впливу на поведінку. Це впливає на побудову кіркових мереж, потрібних для набуття певних навичок під час розвитку, призводить до розвитку РАС. Епілепсія та РАС можуть бути наслідками загальної основної патології нервової системи [16].

Це підтверджується висновками про те, що РАС та епілепсія мають спільні біологічні шляхи, як-от аномалії регуляції транскрипції генів, надмірне клітинне зростання, порушення функції синаптичних каналів та/або порушення регуляції системи збудження/гальмування [17].

РАС та епілепсія також пов'язані з гальмівними аномаліями нейромедіації γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), зокрема і зниженням ГАМКа та ГАМКb субодиниць. Ці аномалії можуть підвищити баланс збудження стосовно гальмування, що призводить до гіперзбудливості кори, збільшує ризик судом. Ці відхилення пов'язані як з епілепсією, так і з РАС. Вони охоплюють специфічні генетичні синдроми, специфічні метаболічні порушення, зокрема і порушення енергетичного обміну та нейромедіації ГАМК та глутамату, дефіцит мінеральних речовин та вітамінів, вплив важких металів та імунну дисфункцію. Дефекти окремих генів, характерні як для РАС, так і для епілепсії, пов'язані з порушеннями балансу збуджувального та гальмівного балансу. Мутації (CNTNAP2 або CNTNAP4) призводять до зменшення GABA-енергетичної нейромедіації. Тваринна модель з гаплонедостатністю SYNGAP1 демонструє підвищення збудливості нейронів та збільшення сприйнятливості до судом. Інші гени пов'язані з відносним зниженням балансу збуджувального та гальмівного ефекту [18].

Ризик як епілепсії, так і РАС — підвищений при численних генетичних порушеннях, а саме при синдромі Ретта, синдромі ламкої Х-хромосоми та туберкульозному склерозі. Сучасні дослідження постулюють, що за наявності певних генетичних аномалій, зокрема синдром Ретта чи туберозний склероз, при яких накопичуються патологічні варіанти генетичного поліморфізму, вони впливають на клінічний перебіг хвороби, обтяжують супутню патологію при таких розладах. Серед них — мутації SCN1A та MECP2 відповідають за більшість фенотипів, пов'язаних із цими відповідними розладами [19].

У більшості пацієнтів з аутизмом, які мали супутні інтелектуальні вади, розвинулася епілепсія, ніж у тих, хто не мав інтелектуальних вад ($p < 0,001$). Загальна поширеність епілепсії становила 21,5 % серед осіб з аутизмом та інтелектуальною недостатністю, порівняно з 8 % серед осіб з аутизмом, які не мали інтелектуальних вад. Співвідношення осіб чоловічої статі і осіб жіночої статі з аутизмом у хворих на епілепсію було близько 2 : 1, порівняно із співвідношенням 3,5 : 1 серед осіб без епілепсії.

Цей аналіз дуже чітко встановив, що інтелектуальна недостатність істотно збільшує ризик епілепсії у осіб з аутизмом. Інтелектуальна недостатність великою мірою пов'язана з епілепсією. Чим нижча інтелектуальна здатність, тим вища імовірність як епілепсії, так і аутизму. Це означає, що є нейробіологічні механізми, що лежать в основі загальних асоціацій між епілепсією та РАС [13].

Етіологія супутньої захворюваності (аутизм та епілепсія) — здебільшого незрозуміла. У деяких випадках обидві умови можуть бути абсолютно незалежними і набуті разом випадково. В інших випадках аутистичний фенотип та епілепсія пов'язані з генетичним розладом. Аутизм та епілепсія — різномірні розлади, що мають різноманітну етіологію та патологію. Деякі синдроми епілепсії та специфічні генетичні фактори, що беруть участь у цих синдромах, пов'язані з високим ризиком розвитку РАС. Наприклад, пацієнти з туберкульозним склерозом, особливо мутаціями TSC2, синдромом Драве, спричиненим мутаціями SCN1A, та епілепсією із психічним розладом, що їх спричинили мутації в гені Х-хромосоми PCDH19, мають підвищений ризик аутистичних особливостей у розвитку. Менше ніж 10 % випадків аутизму пов'язані з цілком визначеними хромосомними аномаліями. Про цитогенетичні аномалії, виявлені в локусі 15q11-q13, найчастіше повідомляють у пацієнтів з аутизмом, до 1—4 %. Низка хвороб із відомою етіологією, зокрема і розлад Ретта, синдром Х-ламкої хромосоми, нейрофіброматоз, бульбарний склероз, синдром Потоцького — Лупського та синдром Сміта — Лемлі — Опіца, також пов'язані з аутизмом. Решта 90 % розладів аутистичного спектра, хоча надзвичайно сімейні, мають невідому спадкову етіологію [12].

Принципове питання полягає в тому, чи спричиняють напади аутистичну симптоматику, чи сприяють її прояву [20]. Це важке для вирішення питання через ретроспективний характер більшості досліджень. Одним із способів того, що судоми можуть сприяти поведінковим змінам, які спостерігаються при РАС, може бути повторна ексайтотоксичність, що спричинена судомами і призводить до постійного пошкодження кіркових нейрональних мереж, які контролюють поведінку [21]. Наприклад, верхня скронева борозна бере участь у розпізнаванні обличчя та соціальних навичках, які порушуються при РАС [22].

Епілептичний фокус у цій ділянці під час періоду дозрівання мозку в дитячому віці може спричинити атипову активацію цієї ділянки у дослідженнях функціональної магнітно-резонансної томографії (fMRI) у суб'єктів, що страждають на РАС [23].

При бульбарному склерозі, який є причиною синдрому Веста, лише бульби у скроневої частці пов'язані з епілептиформними змінами протягом раннього дитячого періоду та підвищують ризик розвитку РАС [24]. Епілептичні порушення у перисильвіальній ділянці мозку, що відповідає за мовлення, в деяких випадках є початком для доброякісної роландичної епілепсії та може сприяти виникненню РАС [25].

Спостерігається тенденція асоціації між наявністю епілепсії та регресом у розвитку при РАС (співвідношення шансів: 5,33; 95 % ДІ: 0,62—45,41, $p = 0,086$). Особи з регресивною формою РАС або епілепсією демонструють гірші поведінкові профілі (незважаючи на інтенсивну фармакотерапію, яку вони отримували) [26].

Кожен з факторів тяжкості — наявність інтелектуальних вад, наявність нетипових мовленнєвих особливостей, тяжкість симптомів, характерних для РАС, та наявність моторних проблем — незалежно передбачає невеликий підвищений ризик епілепсії, всупереч аргументу, що рівень IQ сам по собі є фактором ризику. Важкі синдроми епілепсії, зокрема синдром Ландау — Клеффнера, спричиняють аутистичні симптоми після регресії розвитку, є розбіжності щодо того, чи пов'язані інші форми епілепсії з більш поширеною регресією розвитку, яка спостерігається у багатьох маленьких дітей з епілепсією [27].

Діагноз коморбідної епілепсії та РАС є негативним прогностичним показником, пов'язаним із більшим ризиком гірших результатів у розвитку. Діти з обома станами демонструють нижчу якість життя, нижчий бал за шкалами соціальної зрілості та вищий рівень використання психотропних засобів на додаток до гірших результатів соціальної адаптації. Проспективне дослідження виявило набагато вищий рівень когнітивних порушень у дорослих, які спостерігалися з дитинства, і частота судом мала найбільш значний вплив на функціонування особистості. У дітей з РАС, але без діагностованої епілепсії, наявні пароксизмальні відхилення на ЕЕГ були пов'язані з більшою кількістю повідомлень про поведінкові порушення [13].

Більш ранній початок судомних нападів, більші тяжкості, частота судом, призначення протиепілептичних препаратів можуть негативно впливати на розвиток та соціальне функціонування дитини [28].

У 80 % дітей, які хворіють на РАС та епілепсію, напади почалися на першому році життя [29]. Це може бути спричинено негативним впливом нападів при РАС під час раннього розвитку. Ці висновки підтверджують теорію про те, що активність раннього нападу може відігравати певну роль у нетиповому розвитку, який спостерігається при РАС [15].

Численні дослідження показали, що вогнищева епілепсія проявляється у більшості осіб, у яких розвинувся РАС [30—32]. Хоча лише в одному дослідженні явно вивчали вогнищеві напади, воно виявило у 8,9 разів більший ризик розвитку РАС порівняно з генералізованою епілепсією. Однією з можливих причин цього є те, що вогнищеві напади є найпоширенішим типом судом, які спостерігаються в осіб із початком епілепсії у віці 10 років і молодших, тоді як генералізовані судомні напади спостерігаються у більшості осіб із пізнішим початком. Це свідчить про те, що вогнищеві напади можуть становити ризик для супутньої захворюваності на РАС і епілепсію,

оскільки вік початку епілепсії є потенційним фактором для цього [32].

Загалом, варіант РАС та епілепсії має взаємообтяжуючий перебіг, напади є більш резистентними до застосування протиепілептичної терапії, ця когорта дітей має нижчі показники соціального функціонування та психофізичного розвитку. Застосування протиепілептичної терапії має контрверсійний вплив на патоморфоз аутистичної симптоматики: контроль нападів, але погіршення показників загального розвитку, посилення повторювальної поведінки, поява нападів агресії, агравація симптомів коморбідних психічних розладів.

Лікування дітей, хворих як на епілепсію, так і на РАС, ґрунтується на рекомендаціях, спрямованих на лікування протиепілептичними лікарськими засобами (ПЕЛЗ), обраними залежно від типу нападу та реакції на ліки. Досліджування методів лікування, які найкраще контролюють напади у дітей з РАС, є критично важливими, оскільки деякі діти з РАС виявляються більш чутливими до побічних ефектів протиепілептичної терапії. Якщо є епілептиформна активність, терапевтичні втручання для зменшення судомної активності можуть також поліпшити мовний розвиток та зменшити симптоми РАС. Вальпроєва кислота, ламотригін та леветирацетам є найбільш високо оціненими протиепілептичними засобами з погляду ефективності та переносимості при РАС, а також виявлено, що вальпроєва кислота не справляє негативного впливу на основні симптоми РАС. Хоча альтернативні методи лікування, зокрема дієти (кетогенна, модифікована Аткинса), продемонстрували певну ефективність для лікування епілепсії, їх придатність та безпека для осіб з РАС потребують подальших досліджень [33].

Кетогенна дієта (КД) — це дієта з високим вмістом жирів, низьким вмістом вуглеводів та з обмеженим вмістом білка, що використовують у лікуванні рефрактерної до протисудомного лікування епілепсії [34].

Було доведено, що жирна, з низьким вмістом вуглеводів кетогенна дієта, за допомогою якої майже протягом століття лікували медикаментозно резистентну епілепсію, посилювала мітохондріальну функцію завдяки безлічі механізмів і впливала на додаткові молекулярні мішені, які можуть зменшувати прояви та позитивно впливати на супутні розлади при РАС [35].

Один із систематичних оглядів продемонстрував повне припинення епілептичних нападів у 16 % дітей, зменшення більш ніж на 90 % — у 32 % та зменшення більш ніж на 50 % — у 56 % дітей під час застосування КД [36].

КД також виявилась ефективною у лікуванні дітей з рефрактерною епілепсією у рандомізованому контрольованому дослідженні [37].

Нещодавній огляд Кокрейна дійшов висновку про те, що кетогенні дієти приводять до короткочасних і середньострокових переваг у боротьбі з судомами, наслідки яких можуть бути зіставними

з використанням сучасних протиепілептичних препаратів [38].

Модифікована дієта Аткинса є менш обмежувальною альтернативою КД. У цій дієті вуглеводи обмежують до 10—20 грамів на день, активно споживають жири, а от білків можна давати необмежену кількість. У низці досліджень протягом останніх кількох років показано подібну ефективність з КД [39].

Приблизно у половини пацієнтів відзначалося зменшення судом під час використання цієї дієти приблизно на 50 %, яка особливо корисна при деяких видах епілептичної енцефалопатії у маленьких дітей, а саме синдром Веста та епілепсія з міоклонічними атонічними судомами. Загалом КД є хорошим варіантом лікування епілептичної енцефалопатії, особливо при синдромі Веста, синдромі Драве та міоклонічній атонічній формі епілепсії. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити місце КД в алгоритмах лікування цих розладів та використання менш обмежувальних альтернатив, а саме модифікованої дієти Аткинса та лікування з низьким глікемічним індексом [40].

Призначаючи протиепілептичну терапію у дітей з РАС для лікування епілептичних судом, треба брати до уваги низку особливостей впливу на симптоми і коморбідні розлади при РАС. Деякі протиепілептичні лікарські засоби можуть негативно впливати на настрій, поведінку або пізнання у дітей з аутизмом. Клоназепам та фенітоїн негативно впливають на перебіг судомних нападів та клінічні прояви РАС [41].

Леветирацетам асоціюється з погіршенням стану у дітей, спричиняє посилення розладів поведінки та психотичних симптомів при коморбідних розладах у дітей з РАС. Ламотригін, зазвичай, гармонійно впливає як на судоми, так і поведінкові розлади при РАС, вирівнює настрій при коморбідних афективних порушеннях. Лакозамід справляє нейтральний вплив на клінічні прояви РАС, водночас допомагає контролювати епілептичні напади [42]. Карбамазепін та окскарбамазепін посилюють гіперактивність та імпульсивність у дітей з РАС, застосовувати ці препарати треба з нейрокогнітивним моніторингом. Топірамат може бути пов'язаний із регресом у розвитку, втраченою набутих навичок, психотичними епізодами [13].

Фенобарбітал, фенітоїн, топірамат і зонісамід можуть спричиняти негативні когнітивні ефекти; до негативних змін у поведінці дітей з РАС можуть призводити застосовувані у лікуванні епілепсії габапентин, фенобарбітал, зонісамід, топірамат, леветирацетам [43].

У пацієнтів з розладом аутистичного спектра протягом періоду їх зростання можуть дебютувати різні коморбідні розлади: епілептичні напади, РДУГ, шизофренія, біполярний, тикозний, obsесивно-компульсивний розлади, депресія, що формує певний індивідуальний варіант клінічного поліморфізму у дитини з РАС [44]. Вказані розлади можуть мати початок у різні вікові проміжки розвитку дитини, мати різний ступінь тяжкості клінічних проявів, різні відповіді на медикаментозне лікування, все це може бути

зумовлено індивідуальним варіантом генетичного поліморфізму, що успадковується пацієнтом з РАС [45].

На сьогодні тривають пошуки специфічних генетичних біомаркерів, які б могли вказувати на ризик прояву розладу аутистичного спектра, ранню маніфестацію епілептичного процесу, низки поліморбідних психічних розладів, вплив чинників навколишнього середовища на експресію окремих варіантів генетичного поліморфізму, але поки все це лишається об'єктом наукових досліджень. Вивчається низка генних мутацій, зокрема, мутації, пов'язані з іонними каналами (E.SCN2A, SCN8A, KCNQ2, KCNT1, KCNA2), мутації, пов'язані з синаптичними білками (STXBP1), генетичний поліморфізм регуляторів експресії генів (CDKL5), генетичний поліморфізм модифікації і трансляції білків (PIGA), мутації, пов'язані з клітинною адгезією, стабілізацією мембран, внутрішньоклітинними взаємодіями (SPTAN1), генетичний поліморфізм, пов'язаний з G-білком та сполученою трансдукцією (GNAO1) [46].

Зазначені мутації пов'язані з раннім дебютом в дитячому та ранньому дитячому віці епілепсії, зокрема поєднаної з тяжкими порушеннями розвитку [47].

Енцефалопатія розвитку, разом з інтелектуальною недостатністю та розладом аутистичного спектра, часто асоціюються з епілепсією у немовлят, дітей раннього періоду життя. Термін «епілептична енцефалопатія» використовують для опису передбачуваного причинного зв'язку між епілепсією та затримкою розвитку у дитини. Патогенез розвитку енцефалопатії, більш незалежний від епілепсії, підтверджується ідентифікацією певних варіантів генів, пов'язаних як з енцефалопатією розвитку, так і епілепсією, можливістю розвитку ген-асоційованих форм енцефалопатії розвитку без епілепсії, а також прогресування розвитку енцефалопатії навіть при контролі нападів. Отже, «енцефалопатія розвитку» може бути більш відповідним терміном, ніж епілептична енцефалопатія. Крім того, розглядається взаємодія між епілепсією та енцефалопатією розвитку з погляду впливу на рішення про вибір адекватного лікування. Подальші дослідження з генетичного тестування збільшать доступ до клінічних тестів, ранньої діагностики, сприятиме кращому застосуванню сучасних методів лікування та потенційно забезпечать нові молекулярно-досліджувані методи лікування [48].

Симптоми РАС, епілептичні напади, психотичні симптоми, рухові розлади, зокрема кататонічні симптоми, у педіатричній практиці утворюють спектр варіантів клінічного перебігу поліморбідних розладів розвитку зі складними причинно-наслідковими зв'язками між собою (спектр розладів нейророзвитку). Біологічною передумовою РАС із поліморбідними психічними розладами та епілепсією можуть бути певні варіанти генетичного поліморфізму (онтогенетична та епілептична енцефалопатія). Вони характеризуються клінічними фенотипами з розладами загального розвитку, епілептичними нападами, психотичними розладами (кататонічними симптомами, епізодами делірію).

В інших випадках біологічною передумовою РАС із поліморбідними психічними розладами та епілепсією може бути полігенний генетичний поліморфізм. При таких варіантах генетичного поліморфізму типові і рідкісні генетичні мутації діють адиктивно і створюють ризик для первазивних розладів розвитку, коморбідних психічних розладів і неврологічних захворювань [49].

РДУГ поширений у дітей з епілепсією, дітей з аутизмом та дітей з обома цими станами разом. У деяких дітей з епілепсією спостерігаються особливості РДУГ, які є результатом частих епілептиформних порушень. Дані показують, що близько 30 % дітей з епілепсією страждають на РДУГ, а близько 70 % з хворих на епілепсію та РДУГ отримують користь від лікування РДУГ метилфенідатом. Дітям з епілепсією та аутизмом, які також страждають на РДУГ, не слід відмовляти в лікуванні РДУГ, що може принести їм велику користь [50].

Діти з РАС і РДУГ мають підвищений ризик тривоги та розладів настрою [51]. Виникаючи майже у 40 % випадків розладу аутистичного спектра, коморбідна тривога створює проблеми, посилюючи проблемну поведінку, а саме дефіцит соціальних навичок, опір змінам та посилення повторювальної поведінки. Крім того, коморбідний РАС (або тривога) погіршує сімейні стосунки та збільшує стрес для батьків. Дослідження демонструють, що нейробиологічні взаємодії між тривогою та РАС потребують комплексних підходів до оцінки, модифікованих підходів до лікування [52].

Є певна закономірність діагностики коморбідних розладів у пацієнтів з РАС, відповідно до того — до якого рівня функціонування належить пацієнт. Зокрема, для пацієнтів з вираженими затримками у розвитку, вираженим когнітивним дефіцитом характерно первинне діагностування розладу аутистичного спектра за наявності основних діагностичних ознак для цього та складнощі у диференціюванні серед проявів РАС симптомів інших коморбідних розладів. Для високофункціональних форм РАС більш притаманно встановлення коректного діагнозу РАС у більш пізньому віці, коли насамперед у діагностиці звертають увагу на симптоми коморбідних розладів — тривожного, депресивного, обсесивно-компульсивного, соціально-тривожного розладів тощо [53]. Складнощі полягають у верифікації коморбідних афективних розладів у пацієнтів з РАС, оскільки є труднощі з мовленнєвою комунікацією, проблеми з коректною ідентифікацією та трактуванням хворобливих проявів пацієнтом під час заповнення відповідних шкал та опитувальників. Очевидно, що здебільшого інтерпретація симптомів коморбідних розладів і належність їх до проявів РАС ґрунтуються на клінічному досвіді лікаря, що проводить цю діагностику.

Від 5 до 50 % пацієнтів, що хворіють на епілепсію, можуть хворіти в різні періоди свого життя ще і на депресивний розлад. Прояви депресивного розладу можуть різнитися у різних груп пацієнтів з РАС відповідно до рівня їх функціонування. Для па-

цієнтів з низькофункціональними формами аутизму та депресією притаманні кататонічна симптоматика, погіршення моторних навичок та поведінки, втрата раніше набутих навичок самообслуговування. Для пацієнтів з високофункціональними формами РАС та депресією більш характерно зниження рівня навчальних здобутків, лабільність настрою, зниження адаптивних навичок, посилення повторювальної поведінки, збільшення тривожної симптоматики.

Депресія — досить поширений коморбідний діагноз у дітей та підлітків з аутизмом. Її може бути важче розпізнати у цій популяції пацієнтів через дефіцит навичок спілкування, соціальної взаємодії, а симптоми депресії можуть посилити міжособистісні труднощі, які вже відчують пацієнти з РАС. Точна діагностика може бути складною, особливо у дітей та підлітків з обмеженими вербальними навичками. В цих випадках дуже важливо покладатися на звіт батьків та зміни у звичній поведінці. Сучасні діагностичні шкали можуть не бути ідеальними для діагностики депресії у осіб з РАС. Поширеність депресій, що спостерігаються у пацієнтів з РАС, вища, ніж у загальній популяції дітей та підлітків, але немає окремих рекомендацій для лікарів, які лікують цих пацієнтів. Крім того, наявні дані свідчать про те, що особи з РАС мають підвищений ризик розвитку несприятливих наслідків під час лікування антидепресантами, а традиційні психосоціальні втручання потребують додаткового вивчення і модифікації [52].

Депресивні розлади при епілепсії у пацієнтів з РАС становлять складність у диференціальній діагностиці, оскільки депресивні прояви можуть бути як складником іктального періоду епілептичного нападу, так і наслідком лікування протиепілептичними препаратами, і супутнім коморбідним розладом. Точність встановленого діагнозу має безпосередній вплив на вибір тактики лікування депресивних симптомів у пацієнтів з подвійним діагнозом РАС та епілепсії. З другого боку, збільшення частоти епілептичних нападів часто спостерігається на фоні погіршення або коливань настрою у пацієнтів з РАС та епілепсією [54].

Вищий рівень захворюваності на депресію спостерігається серед пацієнтів з фокальною формою епілепсії, а локалізація епілептичного фокуса у скроневій частці мозку є причиною більш високого ризику у пацієнтів з епілепсією коморбідних тривожних та депресивних розладів. Депресія у пацієнтів, хворих на епілепсію, спричиняє високий суїцидальний ризик. Перебіг парціальних нападів епілепсії супроводжується вдвічі вищим ризиком виникнення супутнього депресивного розладу, ніж коли є генералізовані епілептичні напади. Також маніфестацію депресивного розладу у пацієнтів з подвійною діагностикою РАС та епілепсії може спричинити політерапія протиепілептичними препаратами, а окремі ПЕЛЗ справляють негативний вплив на емоційну сферу пацієнтів, якщо є коморбідна афективна патологія, зокрема топірамат, вігабатрин, зонісамід впливають на посилення симптомів депресії [55].

Неможливо заперечувати вплив і зовнішніх чинників середовища, зокрема пандемії останнього часу COVID-19 на психічне здоров'я пацієнтів, що мали психічні порушення до початку її виникнення. Пандемія коронавірусної хвороби має значні негативні наслідки для здоров'я, зокрема і істотний психологічний стрес, фактор соціальної ізоляції, вимушене обмеження соціальних контактів, незворотні зміни у звичному способі життя. Діти та підлітки, які вже живуть з психічними захворюваннями, можуть бути особливо вразливими до лиха, пов'язаного з пандемією, — через, наприклад, страх перед вірусом, а також суспільні зміни, які почалися з метою мінімізації поширення вірусу (соціальне дистанціювання та карантин) [56].

За даними лонгitudінального дослідження, проведеного Дослідницькою академією Європейського товариства дитячої та підліткової психіатрії (ESCAP) та Радою ESCAP щодо впливу пандемії COVID-19 на надання послуг у сфері дитячої та підліткової психіатрії та впливу на психічне здоров'я дітей та підлітків, було виявлено за досліджуваний період часу істотне збільшення рівня депресивних, тривожних розладів, самоушкоджувальної поведінки, розладів харчової поведінки та адаптації. Також через обмежувальні карантинні заходи щодо запобігання поширенню коронавірусу знизилася доступність надання спеціалізованої кваліфікованої медичної допомоги дитячому населенню з психічними розладами. Це вплинуло на збільшення інтенсивності впливу пандемії на психічне здоров'я дітей та підлітків — з 50 % у перший рік пандемії до 80 % протягом другого року. Вагомий внесок спричинили зовнішні чинники, а саме закриття шкіл і перехід до дистанційної форми навчання, обмеження соціальних контактів та спілкування з однолітками, зміна звичного способу життя, батьківський стрес, домашня ізоляція, обмеження на зібрання. В сукупності несприятливі чинники зовнішнього середовища негативно вплинули на психічне здоров'я, як на першому році — на зменшення кількості звернень по допомогу, так і на другому році — спричинили збільшення випадків звернень по допомогу з приводу погіршення психічного здоров'я дітей та підлітків [57].

Своєчасна діагностика та адекватне лікування епілепсії у дітей з аутизмом можуть бути пов'язані з кращими результатами розвитку дитини, підвищують якість життя та адаптивні властивості у навколишньому середовищі. Неможливість контролювати напади при стійкій епілептиформній активності може бути причиною регресу у певних функціях центральної нервової системи, що призводить до того, що діти, які мають РАС, значніше демонструють прояви обмежених інтересів та повторювальної поведінки. Регрес у соціальній взаємодії, набутих навичках та мовленні мають бути ретельно оцінені за допомогою неврологічних, психіатричних обстежень, спеціальних діагностичних шкал, а наявність і характер епілептичних нападів слід брати до уваги під час диференціальної діагностики при встанов-

ленні діагнозу. Рання діагностика з подальшим лікуванням протієпілептичними лікарськими засобами може допомагати контролювати судоми та відхилення на ЕЕГ та позитивно впливати як на розвиток дитини, так і на супутні коморбідні психічні розлади.

Список літератури

1. Ramaswami G. Genetics of autism spectrum disorder / G. Ramaswami, D. H. Geschwind // Chapter 21 in Handbook of Clinical Neurology. 2018. Vol. 147. P. 321—329. DOI: 10.1016/b978-0-444-63233-3.00021-x.
2. Autism spectrum disorder / Campisi L., Imran N., Nazeer [et al.] // British Medical Bulletin. 2018. Vol. 127(1). P. 91—100. DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy026>.
3. Loomes R. What is the male-to-Female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis / Loomes R., Hull L., Mandy W. P. // Child & Adolescent Psychiatry. 2017. Vol. 56(6). P. 466—474. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>.
4. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder / Grove J., Ripke S., Als T. D. [et al.] // Nature Genetics. 2019. Vol. 51(3), P. 431—444. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>.
5. Sharma S. R. Autism spectrum disorder: Classification, diagnosis and therapy / Sharma S. R., Gonda X., Tarazi, F. I. // Pharmacology & Therapeutics. 2018. Vol. 190. P. 91—104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>.
6. The changing epidemiology of autism spectrum disorders / Lyall K., Croen L., Daniels J. [et al.] // Annual Review of Public Health. 2017. Vol. 38(1). P. 81—102. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>.
7. Prevalence and treatment patterns of autism spectrum disorder in the United States, 2016 / Xu G., Strathearn L., Liu B. [et al.] // JAMA Pediatrics. 2019. Vol. 173(2). P. 153. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4208>.
8. Cross-disorder comparative analysis of comorbid conditions reveals novel autism candidate genes / Diaz-Beltran L., Esteban F. J., Varma M. [et al.] // BMC Genomics. 2017. Vol. 18(1). P. 315. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3667-9>.
9. Tuchman R. What is the relationship between autism spectrum disorders and epilepsy? / Tuchman R. // Seminars in Pediatric Neurology. 2017. Vol. 24(4). P. 292—300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.10.004>.
10. Epileptic encephalopathy and autism: A complex interplay / Cheshire A., Somaiya M., Subramanyam A. [et al.] // Journal of Pediatric Neurosciences. 2018. Vol. 13(2). P. 273. DOI: https://doi.org/10.4103/jpn.jpn_172_17.
11. EEG endophenotypes in autism spectrum disorder / Capal J. K., Carosella C., Corbin E. [et al.] // Epilepsy & Behavior. 2018. Vol. 88. P. 341—348. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.036>.
12. AlKhateeb M. Review in autism and epilepsy / AlKhateeb M. and AlDhalaan H. // Open access peer-reviewed chapter: Epilepsy — Update on Classification, Etiologies, Instrumental Diagnosis and Treatment. 2020. DOI: 10.5772/intechopen.93424. DOI: <https://www.intechopen.com/chapters/73193>.
13. Besag F. Epilepsy in patients with autism: Links, risks and treatment challenges / Besag F. // Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2017. Vol. 14. P. 1—10. DOI: <https://doi.org/10.2147/ndt.s120509>.
14. Jacob J. Cortical interneuron dysfunction in epilepsy associated with autism spectrum disorders / Jacob J. // Epilepsy. 2015. Vol. 57(2). P. 182—193. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13272>.
15. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: A systematic review and meta-analysis /

Strasser L., Downes M., Kung J. [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017. Vol. 60(1). P. 19—29. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13598>.

16. Lee, B. H. Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology / B. H. Lee, T. Smith, A. R. Paciorkowski // *Epilepsy & Behavior*. 2015. Vol. 47. P. 191—201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.017>.

17. Jeste S. S. Autism spectrum disorder and epilepsy / S. S. Jeste, R. Tuchman // *Journal of Child Neurology*. 2015. Vol. 30 (14). P. 1963—1971. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073815601501>.

18. Neuropathological mechanisms of seizures in autism spectrum disorder / Frye R. E., Casanova M. F., Fatemi S. H. [et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. 2016. Vol. 10. P. 192. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00192>.

19. The clinical and genetic features of co-occurring epilepsy and autism spectrum disorder in Chinese children / Long S., Zhou H., Li S. [et al.] // *Frontiers in Neurology*. 2019. Vol. 10. P. 505. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00505>.

20. Tuchman R. Epilepsy and autism: Neurodevelopmental perspective / R. Tuchman & M. Cuccaro // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2011. Vol. 11(4). P. 428—434. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-011-0195-x>.

21. The epilepsy–autism spectrum disorder phenotype in the era of molecular genetics and precision therapy / Specchio N., Di Micco V., Trivisano M. [et al.] // *Epilepsia*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.17115>.

22. Nomi J. S. Face processing in autism spectrum disorders: From brain regions to brain networks / Nomi J. S., Uddin, L. Q. // *Neuropsychologia*. 2015. Vol. 71. P. 201—216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.03.029>.

23. Quasi-autistic patterns following severe early global privation / Rutter M., Andersen-Wood L., Beckett C. [et al.] // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1999. Vol. 40(4). P. 537—549. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00472>.

24. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex / Bolton P. F., Park R. J., Higgins, J. N. [et al.] // *Brain*. 2002. Vol. 125(6). P. 1247—1255. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awf124>.

25. Deonna T. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau–Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: The continuing debate / T. Deonna, E. Roulet-Perez // *Brain and Development*. 2010. Vol. 32(9). P. 746—752. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.06.011>.

26. Association of autism onset, epilepsy, and behavior in a community of adults with autism and severe intellectual disability / Damiani S., Leali P., Nosari G. [et al.] // *Brain Sciences*. 2020. Vol. 10 (8). P. 486. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci10080486>.

27. Epilepsy and autism severity: A study of 6,975 children / Ewen J. B., Marvin A. R., Law K. [et al.] // *Autism Research*. 2019. Vol. 12(8). P. 1251—1259. DOI: <https://doi.org/10.1002/aur.2132>.

28. Theory of mind and social competence in children and adolescents with genetic generalised epilepsy (GGE): Relationships to epilepsy severity and anti-epileptic drugs // Stewart E., Catroppa C., Gill D. [et al.] // *Seizure*. 2018. Vol. 60. P. 96—104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.015>.

29. Wong V. Epilepsy in children with autistic spectrum disorder / V. Wong // *Journal of Child Neurology*. 1993. Vol. 8(4). P. 316—322. DOI: <https://doi.org/10.1177/088307389300800405>.

30. Features of autism spectrum disorder (ASD) in childhood epilepsy: A population-based study / Reilly C., Atkinson P., Das K. B. [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. 2015. Vol. 42. P. 86—92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.014>.

31. Routine developmental, autism, behavioral, and psychological screening in epilepsy care settings / Eom S., Fisher B., Dezort C. [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014. Vol. 56(11). P. 1100—1105. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.12497>.

32. Frequent association of autism spectrum disorder in patients with childhood onset epilepsy / Matsuo M., Maeda T., Sasaki K. [et al.] // *Brain and Development*. 2010. Vol. 32(9). P. 759—763. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.05.005>.

33. Ketogenic diets improve behaviors associated with autism spectrum disorder in a sex-specific manner in the EL mouse / Ruskin D. N., Fortin J. A., Bisnauth S. N. [et al.] // *Physiology & Behavior*. 2017. Vol. 168. P. 138—145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.10.023>.

34. Kossoff E. H. Ketogenic diets: An update for child neurologists / E. H. Kossoff, B. A. Zupec-Kania, J. M. Rho // *Journal of Child Neurology*. 2009. Vol. 24(8). P. 979—988. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073809337162>.

35. Cheng N. Metabolic dysfunction underlying autism spectrum disorder and potential treatment approaches / N. Cheng, J. M. Rho and S. A. Masino // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017. Vol. 10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00034>.

36. Lefevre F. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy / F. Lefevre, N. Aronson // *Pediatrics*. 2000. Vol. 105(4). P. e46—e46. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.e46>.

37. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: A randomised controlled trial / Neal E. G., Chaffe H., Schwartz R. H. [et al.] // *The Lancet Neurology*. 2008. Vol. 7(6). P. 500—506. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70092-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70092-9).

38. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy / Levy R. G., Cooper P. N., Giri P. [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2012). DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001903.pub2>.

39. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial / Sharma S., Sankhyan N., Gulati S. [et al.] // *Epilepsia*. 2013. Vol. 54(3). P. 481—486. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.12069>.

40. Sharma S. Ketogenic diet in epileptic Encephalopathies / S. Sharma and M. Tripathi // *Epilepsy Research and Treatment*. 2013. Vol. 2013. P. 1—5. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/652052>.

41. Holmes G. L. Drug treatment of epilepsy neuropsychiatric comorbidities in children / G. L. Holmes // *Pediatric Drugs*. 2020. Vol. 23(1). P. 55—73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00428-w>.

42. Rüegger A. D. Lacosamide in children with drug-resistant epilepsy / A. D. Rüegger, J. L. Freeman, A. S. Harvey // *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2018. Vol. 55(2). P. 194—198. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpc.14156>.

43. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy: An ILAE task force report / Besag F., Aldenkamp A., Caplan R. [et al.] // *Epileptic Disorders*. 2016. Vol. 18(S1). P. 1—86. DOI: <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0809>.

44. Corrigendum: Characterizing the interplay between autism spectrum disorder and comorbid medical conditions: An integrative review / Tye C., Runicles A., Whitehouse A. J. [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. 2019. Vol. 10. P. 751 DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00438>.

45. Association of autism onset, epilepsy, and behavior in a community of adults with autism and severe intellectual disability / Damiani S., Leali P., Nosari G. [et al.] // *Brain*

Sciences. 2020. Vol. 10(8). P. 486. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci10080486>.

46. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood / McTague A., Howell K. B., Cross J. H. [et al.] // *The Lancet Neurology*. 2016. Vol. 15(3). P. 304—316. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00250-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00250-1).

47. Genetic diagnosis and clinical characteristics by etiological classification in early-onset epileptic encephalopathy with burst suppression pattern / Lee S., Kim S. H., Kim B. [et al.] // *Epilepsy Research*. 2020. Vol. 163. P. 106323. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106323>.

48. Specchio N. Developmental and epileptic encephalopathies: What we do and do not know / N. Specchio, P. Curatolo // *Brain*. 2020. Vol. 144(1). P. 32—43. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa371>.

49. Ефективність ламотриджину у дітей та підлітків з розладами поведінки / [Марценковський І. А., Марценковська І. І., Скрипник Т. О., Макаренко Г. В.] // *Український медичний часопис*. 2020. 4 (138). С. 138. DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.138.186069>.

50. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy: An ILAE task force report / Besag F., Aldenkamp A., Caplan R. [et al.] // *Epileptic Disorders*. 2016. Vol. 18 (S1). P. 1—86. DOI: <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0809>.

51. Anxiety and mood disorder in children with autism spectrum disorder and ADHD / Gordon-Lipkin E., Marvin A. R., Law J. K. [et al.] // *Pediatrics*. 2018. Vol. 141(4). P. e20171377. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1377>.

52. Zaboski B. A. Comorbid autism spectrum disorder and anxiety disorders: A brief review / B. A. Zaboski & E. A. Storch // *Future Neurology*. 2018. Vol. 13(1). P. 31—37. DOI: <https://doi.org/10.2217/fnl-2017-0030>.

53. DeFilippis M. Depression in children and adolescents with autism spectrum disorder / M. DeFilippis // *Children*. 2018. Vol. 5(9). P. 112. DOI: <https://doi.org/10.3390/children5090112>.

54. Pellock, J. M. Understanding Co-morbidities affecting children with epilepsy / J. M. Pellock, // *Neurology*. 2004. Vol. 62 (Issue 5, Supplement 2). P. S17—S23. DOI: https://doi.org/10.1212/wnl.62.5_suppl_2.s17.

55. Neuropsychiatric aspects of epilepsy / Tolchin B., Hirsch L. J., LaFrance [et al.] // *Psychiatric Clinics of North America*. 2020. Vol. 43(2). P. 275—290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.002>.

56. Editorial perspective: COVID-19 pandemic-related psychopathology in children and adolescents with mental illness / Jepsen O. H., Rohde C., Nørremark, B. [et al.] // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2020. Vol. 62(6). P. 798—800. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13292>.

57. Perceived impact of the COVID-19 pandemic on child and adolescent psychiatric services after 1 year (February/March 2021): ESCAP CovCAP survey / Revet A., Hebebrand J., Anagnostopoulos D. [et al.] // *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01851-1>.

Надійшла до редакції 28.10.2021

СКРИПНИК Тетяна Олексіївна, аспірантка, лікар-психіатр дитячий клінічно-поліклінічного відділення Державної установи «Інститут психіатрії, судово-психіатричної експертизи та моніторингу наркотиків Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна; <https://orcid.org/0000-0002-4290-5495>; e-mail: tatynaskrypnyk07@gmail.com

SKRYPNYK Tetiana, Postgraduate Student, child and adolescent-psychiatrist of Clinical and Outpatient Department of the State Institution "Institute of Psychiatry, Forensic Psychiatric Examination and Monitoring of Drugs of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4290-5495>; e-mail: tatynaskrypnyk07@gmail.com