

Т. О. Скрипник

ВПЛИВ ЕПІЛЕПСІЇ НА ЗАГАЛЬНИЙ РОЗВИТОК ДІТЕЙ З РОЗЛАДАМИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА

Т. О. Skrupnyk

THE IMPACT OF EPILEPSY ON THE OVERALL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Ключові слова: розлад аутистичного спектра, епілепсія, епілептичні напади, специфічні епілептичні феномени

У 15—30 % дітей з розладами аутистичного спектра (РАС) протягом життя діагностується епілепсія, у 20—39 % дітей з РАС спостерігаються патологічні нейрофізіологічні феномени на ЕЕГ. Наявність епілепсії та специфічної епілептичної активності на ЕЕГ погіршує прогноз когнітивного розвитку, моторних функцій та соціального функціонування у дітей з РАС.

Мета: дослідити особливості клінічного перебігу РАС у дітей дошкільного віку з епілептичними нападами та специфічною епілептичною активністю на ЕЕГ.

Протягом 2016—2021 років відібрані та залучені в дослідження 170 дітей з РАС: контрольна група — 65 осіб та основна група — 105 осіб. Пацієнти основної групи поділені на дві підгрупи: ІА — діти з аутизмом та епілепсією — 35 осіб; ІВ — діти з аутизмом та специфічними епілептичними змінами на ЕЕГ — 70 осіб.

РАС та епілепсія мають взаємообтяжуючий перебіг. Напади, що виникають у ранньому віці, більш резистентні до застосування протиепілептичної терапії, діти мають нижчі показники соціального функціонування та психофізичного розвитку.

У дітей з РАС та коморбідними епілептичними нападами спостерігається накопичення відставання у розвитку за кластерами перцепції, дужої моторики, зорово-рухової координації, мовленнєвого розвитку та пізнавальних навичок. Виокремлені 4 варіанти клінічного перебігу РАС: варіант із уповільненням загального розвитку (накопиченням відставання відносно очікуваної траєкторії розвитку при оцінюванні за PER-R), варіант з плато відставання у розвитку, варіант з ранньою презентацією симптомів при оцінюванні за допомогою ADI-R та ADOS у віці від 12 до 24 місяців; варіант з пізньою презентацією аутистичних симптомів. В підгрупі ІВ переважають випадки розумової відсталості порівняно із контрольною групою та підгрупою ІА, що свідчить про накопичення додаткових випадків безсудомних форм епілептичних енцефалопатій, енцефалопатій розвитку, енцефалопатій з епілептичною дезінтеграцією.

Key words: autism spectrum disorder, epilepsy, epileptic seizures, specific epileptic phenomena.

15—30 % of children with autistic spectrum disorders (ASD) are diagnosed with epilepsy during their lifetime, and 20—39 % of children with ASD have neurophysiological phenomena specific to epilepsy on the EEG. The presence of epilepsy and specific epileptic activity on the EEG may impair the prognosis of cognitive development, motor functions and social functioning in children with ASD.

Objective: to investigate the features of the clinical course of ASD in preschool children with epileptic seizures and specific epileptic activity on the EEG.

During 2016—2021 170 children with ASD were selected and included in the study, a control group of 65 people and a main group of 105 people were formed. Patients in the main group are divided into two subgroups: IA children with autism and epilepsy — 35 people; IB children with autism and specific epileptic changes on the human EEG — 70.

ASD and epilepsy have a mutually burdensome course. Seizures occurring at an early age are more resistant to the use of antiepileptic therapy, these children have lower indicators of social functioning and psychophysical development.

Children with ASD and comorbid epileptic seizures tend to accumulate delays in the development of perceptual clusters, gross motor skills, visual-motor coordination, speech development, and cognitive skills. There are 4 variants of the clinical course of ASD: a variant with general developmental delay (accumulation of a lag from the expected developmental trajectory when assessing PER-R), a variant with a plateau of developmental delay, a variant with early onset of symptoms when assessing ADI-R and ADOS between the ages of 12 and 24 months; variant with late manifestation of autistic symptoms. In the IB subgroup cases of mental retardation predominate, compared to the control group and the IA subgroup, which indicates the accumulation of additional cases of seizure-free forms of epileptic encephalopathies, encephalopathies development, encephalopathies with epileptic disintegration.

Розлад аутистичного спектра (РАС) належить до групи порушень нейророзвитку. Діагностичні критерії РАС зосереджуються на таких основних сферах: порушення соціальної взаємності та комунікації,

обмежені інтереси і наявність повторюваної поведінки. Поширеність РАС збільшується протягом двох останніх десятиліть. За поточними оцінками вона становить 1 випадок РАС на 36 дітей [1].

Сучасні дослідження вказують на значущість спадковості в етіології аутизму. Важливість впливу

факторів навколишнього середовища на фенотип РАС також вважається доведеною [2]. Спадкові фактори, психічні розлади в сімейній історії, зрілий вік батьків та передчасні пологи розглядають як фактори ризику маніфестації аутизму та предиктори його тяжчого перебігу. Пренатальні шкідливі чинники, проблеми виношування вагітності є потенційними факторами ризику. Є потреба подальшого дослідження допологових факторів ризику, зокрема порушень метаболізму та впливу хімічних речовин, що порушують роботу ендокринної системи матері, на розвиток плода та первазивні порушення розвитку дитини [3].

75—80 % пацієнтів з РАС страждають від супутніх психічних захворювань або станів, які можуть охоплювати розлад дефіциту уваги та гіперактивності, тривожні розлади, біполярний розлад, депресію, синдром Туретта та інші.

Відповідно до діагностичних критеріїв МКХ-10, розрізняють окремі фенотипи РАС, які відрізняються за своїм перебігом, прогнозом та лікуванням: синдром Канера, атипичний аутизм, синдром Аспергера, дезінтегративний розлад, інші розлади загального розвитку, зокрема синдром Ретта та гіперактивний розлад з розумовою відсталістю та стереотипними рухами.

У класифікації МКХ-11 спектр РАС зачислений до групи розладів нейророзвитку. Розрізняють діагностичні категорії за тяжкістю інтелектуальної недостатності та розладів функціонального мовлення: РАС без порушення інтелектуального розвитку, з легким порушенням функціонального мовлення або без нього (6A02.0); РАС з порушенням інтелектуального розвитку та з легким порушенням функціонального мовлення або без нього (6A02.1); РАС без порушення інтелектуального розвитку але з порушенням функціонального мовлення (6A02.2); РАС з порушенням інтелектуального розвитку та порушенням функціонального мовлення (6A02.3); РАС з порушенням інтелектуального розвитку та з відсутністю функціонального мовлення (6A02.5); інші уточнені РАС (6A02.Y); РАС, неуточнений (6A02.Z). Синдром Ретта (LD90.4) вилучений з переліку порушень загального розвитку та зачислений до розділу аномалій розвитку, LD90 — стани з порушеннями інтелектуального розвитку як релевантною клінічною ознакою. Окремі форми РАС, зокрема розлад Канера, атипичний аутизм, дезінтегративний розлад, гіперкінетичний розлад з розумовою відсталістю та стереотипними рухами та розлад Аспергера, вилучені з систематики в МКХ-11 та не діагностуються.

РАС характеризується стійким дефіцитом здатності ініціювати та підтримувати соціальну взаємодію та спілкування, а також низкою обмежених, повторюваних і негнучких моделей поведінки, інтересів або діяльності, які є явно нетиповими або надмірними для віку особи і соціокультурного контексту. Маніфестація РАС припадає на період раннього розвитку, як правило, раннього дитинства, але симп-

томи можуть не проявитися одразу, маніфестувати пізніше, коли соціальні потреби перевищують обмежені можливості. Дефіцити розвитку мають бути досить серйозними, спричинити порушення в особистісних, сімейних, соціальних, освітніх, професійних або інших важливих сферах функціонування, бути поширеною особливістю функціонування особи, спостерігатися в будь-яких умовах, хоча можуть змінюватися залежно від соціального, освітнього чи іншого контексту.

Коморбідність РАС з неврологічними розладами також є високою, зокрема у 15—33 % осіб з РАС додатково може бути діагностовано епілепсію. Сучасні дослідження показують, що судоми з раннім початком можуть поповнювати групу у когорті немовлят з високим ризиком розвитку аутизму з інтелектуальною недостатністю. Є як прямий, так і зворотний взаємозв'язок між РАС та епілепсіями. Обидва розлади також міцно пов'язані з наявністю інтелектуальної недостатності [4].

Фактори ризику епілепсії та аутизму відомі, але причинно-наслідкові зв'язки між ними при подвійній діагностиці суперечливі і потребують подальших досліджень: епілептичний процес може передувати первазивним порушенням розвитку та формуванню аутистичної поведінки (autistic epileptiform regression); перебіг РАС можуть ускладнювати епілептичні напади, зокрема при застосуванні нейрометаболічних препаратів; епілепсії та РАС можуть бути проявами єдиного патологічного процесу, результатом порушення нейророзвитку мозку [5].

Наявність аномальних даних на ЕЕГ або епілепсії у пацієнта з РАС може свідчити про погіршення розвитку та адаптивного функціонування. Поява епілептичних нападів у дітей з РАС властива для двох вікових діапазонів: раннього періоду до трьох років та підліткового періоду. Не встановлено вірогідного механізму порушення нейророзвитку при РАС, що зумовлює виникнення епілепсії. Подвійна діагностика аутизму та епілепсії може бути результатом взаємодії патогенетичних факторів, властивих обом розладам, зокрема генетичного поліморфізму та чинників навколишнього середовища.

У 80 % дітей, які страждають на РАС та епілепсію, напади починаються в ранньому періоді до трьох років [6]. Це можна пояснити негативним впливом нападів при РАС під час раннього розвитку. Ці висновки підтверджують теорію про те, що вираженість епілептичного процесу в ранньому віці може відігравати певну роль у нетиповому розвитку, який спостерігається при РАС [7].

Численні дослідження показали, що вогнищева форма епілепсії спостерігалася у більшості осіб, у яких розвинувся РАС. Раннє виникнення судом чинить численні руйнівні ефекти на нервовий розвиток, зокрема і тривалі фізіологічні та функціональні дефіцити в гіпокампі, абнормальну синаптичну перебудову та дисфункцію кіркових інтернейронів. Рання маніфестація епілептичного процесу може призво-

дити до регресу набутих раніше навичок, зокрема мовленнєвих і моторних [8].

Лише в одному дослідженні вивчали вогнищеві напади у пацієнтів з РАС, яке виявило у 8,9 раза більший ризик розвитку аутизму порівняно з пацієнтами, у яких була генералізована форма епілепсії. Однією з можливих причин цього є те, що вогнищеві напади є найпоширенішим типом судом, які спостерігаються у осіб із початком епілепсії у віці 10 років і молодше, тоді як генералізовані судомні напади спостерігаються у більшості осіб із пізнішим початком [9]. 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.

Відомо, що епілепсія частіше спостерігається у осіб з розладами аутистичного спектра, ніж у загальній популяції. Є консенсус експертів щодо високої, від 5 до 38 % поширеності епілепсії при розладах нейророзвитку, зокрема у дітей з РАС. Зв'язок між РАС і епілепсією становить інтерес, оскільки вивчення двох поєднаних розладів може допомогти зрозуміти генетичні, молекулярні та клітинні механізми, а також методи лікування для обох нозологій. Наукові дані свідчать, що рівень коефіцієнта інтелекту (IQ) у осіб з РАС може корелювати зі збільшенням поширеності епілепсії серед пацієнтів з РАС і низькими показниками інтелектуального функціонування. Загалом сукупність факторів: наявність інтелектуальної недостатності, наявність мовленнєвих порушень, вираженість специфічних симптомів РАС та наявність моторних порушень можуть впливати на підвищений ризик маніфестації епілепсії. Епілептичні синдроми з тяжким перебігом епілепсії, як-от синдром Ландау — Клеффнера, спричиняють аутистичні симптоми, супроводжуються регресом розвитку, але є суперечка щодо того, чи пов'язані інші форми епілепсії з більш поширеним регресом розвитку, що спостерігається у багатьох маленьких дітей з епілепсією [10].

Питання — чи спричиняють напади аутистичну симптоматику чи сприяють її прояву — залишається дискусійним протягом двох останніх десятиріч через ретроспективний характер більшості досліджень. Одним із досліджених механізмів можливого впливу судом на виникнення поведінкових порушень при РАС є ексайтотоксичність. Зумовлена судоми вона може призводити до пошкодження кіркових нейрональних мереж, які контролюють поведінку [11]. Наприклад, верхня скронева борозна бере участь у розпізнаванні обличчя та соціальних навичках, які порушуються при РАС [12].

Застосування протиепілептичної терапії має контроверсивний вплив на патоморфоз аутистичної симптоматики: контроль нападів, але погіршення показників загального розвитку, посилення повторюваної поведінки, поява нападів агресії, агравація симптомів коморбідних психічних розладів.

РАС супроводжується гіперзбудливістю кори головного мозку та недостатністю кортикальної інгі-

буючої системи головного мозку. Це дає змогу припустити, що певні протиепілептичні лікарські засоби (ПЕЛЗ) можуть бути ефективними у лікуванні психічних розладів при РАС, зокрема емоційної нестабільності, дратівливості, рухової розгальмованості [13].

ПЕЛЗ, що стимулюють нейротрансмісію гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), можуть бути ефективнішим засобом лікування для осіб з аутизмом, ніж блокатори глутаматергічної системи. Не пов'язані з протисудомною активністю тимоізолептичні ефекти деяких ПЕП можуть бути корисні при регуляції порушень настрою та рухової активності [14].

Водночас при використанні ПЕЛЗ у хворих з РАС слід очікувати більшої частоти та тяжкості побічних ефектів, зокрема погіршення уваги та пізнавальної активності. Оскільки пацієнти з РАС часто мають проблеми з увагою, настроєм і пізнавальною здатністю, призначення ним ПЕЛЗ, що мають такі побічні ефекти, можуть призводити до погіршення загального функціонального стану навіть при досягненні контролю над судомами. Погіршення уваги при аутизмі з тяжкими порушеннями активності та уваги може призводити до тяжкої рухової розгальмованості, до польової поведінки та до апрозексії включно [15].

Метою дослідження було визначення особливостей загального розвитку дітей з подвійною діагностикою РАС і епілепсії, а також дітей з РАС і специфічними епілептичними змінами на ЕЕГ без клінічних епілептичних нападів порівняно з дітьми з РАС без ознак епілептичного процесу.

Завданням дослідження було вивчення поширеності різних варіантів клінічного перебігу РАС, коморбідності та поліморбідності психічних розладів у дітей з РАС залежно від наявності чи відсутності судомних епілептичних нападів та/чи епілептичних феноменів на ЕЕГ.

Ми досліджували дітей, занесених до реєстру пацієнтів з РАС відділу психічних розладів дітей та підлітків ДУ «Інститут психіатрії, судово-психіатричної експертизи та моніторингу наркотиків МОЗ України».

Обстежено 850 дітей з РАС з тих, які зверталися по допомогу в поліклінічне відділення ДУ «Інститут психіатрії, судово-психіатричної експертизи та моніторингу наркотиків МОЗ України» протягом 2016—2021 років.

Відібрано та залучено до подальшого дослідження 170 дітей. Для верифікації РАС та оцінювання спектра симптомів аутистичного спектра використані діагностичні критерії МКХ-10, напівструктуроване інтерв'ю з батьками (Autism Diagnostic Interview Revised — ADI-R), напівструктуроване оцінювання аутистичних форм поведінки дитини (Autism Diagnostic Observation Schedule — ADOS).

Сформована контрольна група — 65 осіб та основна група — 105 осіб, групи були репрезентативними за статтю та віком. Пацієнти, які увійшли до основної групи, поділені на дві підгрупи: дітей з аутизмом та епілепсією (IA) — 35 осіб; дітей з аутизмом та специфічними епілептичними змінами на ЕЕГ без епілептичних нападів в анамнезі (IB) — 70 осіб.

Критерії включення: вік від 18 до 96 місяців, відповідність діагнозу критеріям F84.0 — F84.9 та G40.0 — G40.9 за МКХ 10; інформована згода батьків на участь у дослідженні та отримання протиепілептичної терапії відповідно до протоколу лікування.

Критерії виключення: наявність поточного неврологічного захворювання, що супроводжується симптоматичними епілептичними нападами; наявність порушень розвитку рухових функцій внаслідок церебрального паралічу; наявність когнітивних порушень, зумовлених інфантильними деменціями, отримання медикаментозного та немедикаментозного лікування, що не ґрунтувалося на принципах дозової медицини.

Для оцінювання особливостей розвитку рухових та психічних навичок, відповідності їх певному віку проведено формалізоване оцінювання особливостей розвитку дитини з використанням психоосвітнього профілю (Psychoeducational Profile Revised — PEP-R). Формалізоване оцінювання соціального функціонування дітей з PAC проводили за шкалами адаптивної поведінки Вінленд (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition — Vineland II), соціальної реципрокності (Social Responsiveness Scale, Second Edition — SRS-2), сімейного опитувальника (Family Questionnaire — FQ).

Для оцінювання епілептичних нападів брали до уваги відомості про їх частоту, клінічні особливості епілептичних нападів, проаналізовано матеріали домашнього відео, проведено електроенцефалографічні дослідження. Для підтвердження діагнозу епілепсії, його форми дітей проконсультували дитячі неврологи спеціалізованих медичних центрів.

Для збирання соціально-демографічних даних, аналізу історії розвитку та захворювання дитини, сімейного анамнезу використовували сімейний опитувальник FQ та напівструктуровану рейтингову шкалу для формалізованої оцінки клінічних проявів психічних розладів у дітей (Semi-Structured Clinical Examination Form — SCEF).

На другому етапі дослідження протягом 1—1,5 року кожні 4—6 місяців досліджували динаміку розвитку пізнавальних та рухових функцій, мовленнєвих

навичок, формування передумов шкільних навичок, формування соціально адаптивної поведінки з використанням напівструктурованого оцінювання аутистичних форм поведінки дитини (ADOS), психоосвітнього профілю (PEP-R), шкал адаптивної поведінки (Vineland II), соціальної реципрокності (SRS-2), сімейного опитувальника (FQ). Формалізоване оцінювання динаміки проявів коморбідних психічних розладів проведено з використанням контрольного списку аномальної поведінки (ABC) та напівструктурованої рейтингової шкали для формалізованої оцінки клінічних проявів психічних розладів у дітей (SCEF).

За результатами дослідження не встановлено гендерних відмінностей в групах та підгрупах, вибраних для порівняння, в усіх вибірках переважали хлопчики (IA — 75,3 %, IB — 72,7 %, II — 70,2 %) (рисунки).



Гендерний розподіл дітей з PAC у групах порівняння:

контрольна група — діти з PAC без судомних епілептичних нападів та епілептичних феноменів на ЕЕГ; підгрупа IA — діти з PAC та судомними епілептичними нападами в анамнезі; підгрупа IB — діти з PAC без судомних епілептичних нападів в анамнезі, зі специфічними епілептичними феноменами на ЕЕГ

Розподіл випадків епілепсії з судомними епілептичними нападами та специфічними епілептичними змінами на ЕЕГ у дітей з різними фенотипами PAC (табл. 1) свідчить, що у більшості дітей діагностовані розлади Канера (F84.0) та атиповий аутизм (F84.1). Ці розлади в підгрупах IA та IB спостерігалися вірогідно частіше, ніж в контрольній групі. Випадки високофункціонального аутизму (розладу Аспергера) переважали у дітей контрольної групи.

Таблиця 1. Розподіл випадків епілепсії та специфічних епілептичних змін на ЕЕГ у дітей з PAC

Розлади спектра аутизму (F84.0 — F84.9)	Контрольна група (%) N = 65	Основна група (%)	
		підгрупа IA N = 35	підгрупа IB N = 70
Дитячий аутизм (F84.0)	26,2	20	36
Атиповий аутизм (F84.1)	35	54,3	45
Синдром Аспергера (F84.5)	18	5,7	3
Інші розлади спектра аутизму	21	20	16
χ^2 (Контр. — IA)	32,39	P (Контр. — IA)	$P < 0,001$
χ^2 (Контр. — IB)	75,75	P (Контр. — IB)	$P < 0,001$
χ^2 (IA — IB)	6,61	P (IA — IB)	$P < 0,01$

Примітка. Тут і далі: N — кількість осіб у досліджуваній групі; P — показник вірогідності; χ^2 — критерій відповідності Пірсона (Хі-квадрат); $K = (4 - 1) (2 - 1) = 3$; χ^2 (ST) = 16,27, де K — розрахункова величина ступенів свободи, χ^2 (ST) — критичне значення обчислюваної величини

У таблицях 2 та 3 наведено розподіл варіантів перебігу порушень розвитку в групах порівняння. Ми виокремили варіанти клінічного перебігу РАС: варіант із уповільненням загального розвитку (накопиченням відставання відносно очікуваної

траєкторії розвитку при оцінюванні за PER-R); варіант з плато відставання у розвитку; варіант з ранньою презентацією симптомів при оцінюванні за допомогою ADI-R та ADOS у віці від 12 до 24 місяців; варіант з пізньою презентацією аутистичних симптомів.

Таблиця 2. Розподіл варіантів перебігу порушень розвитку в групах порівняння у дітей з РАС

Варіанти клінічного перебігу РАС	Контрольна група (%) N = 65	Основна група (%)	
		підгрупа IA N = 35	підгрупа IB N = 70
З уповільненням загального розвитку	17	28	38
З плато відставання у розвитку	7	4	8
Зі скороченням відставання у розвитку	76	68	54
χ^2 (Контр. — IA)	6,29	$P_{(Контр. — IA)}$	$P < 0,01$
χ^2 (Контр. — IB)	19,65	$P_{(Контр. — IB)}$	$P < 0,001$
χ^2 (IA — IB)	7,81	$P_{(IA — IB)}$	$P < 0,01$

Примітка. $K = (3 - 1)(2 - 1) = 2$; $\chi^2 (ST) = 13,82$

Таблиця 3. Розподіл варіантів презентації симптомів РАС в групах порівняння

Варіанти клінічного перебігу РАС	Контрольна група (%) N = 65	Основна група (%)	
		підгрупа IA N = 35	підгрупа IB N = 70
З ранніми симптомами РАС (до 1 року)	41	42	36
З пізньою презентацією симптомів РАС (після трьох років)	35	26	18
З повільною редукцією симптомів РАС	24	32	46
χ^2 (Контр. — IA)	4,55	$P_{(Контр. — IA)}$	$P < 0,01$
χ^2 (Контр. — IB)	25,71	$P_{(Контр. — IB)}$	$P < 0,001$
χ^2 (IA — IB)	7,93	$P_{(IA — IB)}$	$P < 0,01$

Примітка. $K = (3 - 1)(2 - 1) = 2$; $\chi^2 (ST) = 13,82$

Аналіз варіантів психічного розвитку в групах порівняння свідчить, що випадки з пізньою презентацією симптомів РАС та зі скороченням темпу відставання у розвитку переважають в контрольній групі спостереження. У пацієнтів групи РАС та наявністю епілептичних нападів частіше спостерігався варіант з ранньою презентацією симптомів РАС, є тенденція до накопичення відставання у розвитку та повільна редукція аутистичної симптоматики. Найбільшим відставання було у дітей з атипичним аутизмом. Значущість цих тенденцій доведено з використанням критерія відповідності Пірсона.

Наявність епілептичних нападів, епілептичних феноменів на ЕЕГ погіршує прогноз розвитку дітей з РАС. У дітей з РАС та коморбідними епілептичними нападами спостерігається тенденція до накопичення відставання у розвитку за кластерами перцепції ($P < 0,001$), дужої моторики ($P < 0,05$), зорово-рухової координації ($P < 0,05$), мовленнєвого розвитку ($P < 0,001$) та пізнавальних навичок ($P < 0,01$). Подібне, але менш виражене відставання спостерігалось і у дітей з РАС та епілептичними феноменами на ЕЕГ. Пацієнти підгруп IA та IB основної групи дослідження частіше порівняно з пацієнтами контрольної

групи демонстрували варіант розвитку з повільною редукцією симптомів РАС, що також свідчить про негативний вплив наявного епілептичного процесу на загальний розвиток та формування навичок соціального функціонування цих когорт дітей з РАС.

Розподіл коморбідних розладів у дітей з РАС залежно від наявності супутньої епілепсії та епілептичних феноменів на ЕЕГ наведено в табл. 4.

Привертає увагу накопичення у дітей з РАС станів, зумовлених патологічним перебігом пологів, перинатальним ушкодженням мозку (передчасних пологів, випадків церебрального паралічу, перцепторних сенсорних порушень, макроцефалії), розладу із дефіцитом уваги та гіперактивністю, порушень травлення та сну. У когорті дітей з РАС та епілептичними нападами спостерігається переважання випадків поширеності перинатального гіпоксично-ішемічного ураження мозку внаслідок передчасних пологів, випадків гідроцефалії, коморбідних неврологічних розладів (дитячого церебрального паралічу, порушень сну), вроджених вад розвитку головного мозку, розладу сенсорної інтеграції, випадків серцево-судинних захворювань та хвороб нирок порівняно із контрольною групою спостереження.

Таблиця 4. Розподіл коморбідних розладів у дітей з РАС залежно від наявності супутньої епілепсії та специфічних епілептичних феноменів на ЕЕГ (% ± m)

Коморбідні та преморбідні розлади та стани	Контрольна група N = 65	Основна група	
		підгрупа IA N = 35	підгрупа IB N = 70
Передчасні пологи	14,3 ± 4,3	15,0 ± 6,0	15,2 ± 4,3
Церебральний параліч	0,5 ± 0,9	5,1 ± 3,7	2,0 ± 1,7
Перцепторні порушення (розлад сенсорної інтеграції)	49,7 ± 6,2	51,0 ± 8,4	49,0 ± 6,0
Гіперкінетичний розлад	30,4 ± 5,7	29,3 ± 7,7	31,1 ± 5,5
Гіпотонія	23,5 ± 5,3	20,2 ± 6,8	25,1 ± 5,1
Розумова відсталість	19,7 ± 4,9	7,5 ± 4,4	33,8 ± 5,6
Генетичні захворювання	5,9 ± 2,9	4,5 ± 3,5	6,1 ± 2,9
Захворювання нирок	1,5 ± 1,5	2,3 ± 2,5	2,1 ± 1,7
Серцево-судинні захворювання	1,8 ± 1,6	2,0 ± 2,4	1,9 ± 1,6
Макроцефалія	10,9 ± 3,9	8,59 ± 4,7	11,0 ± 3,7
Мікроцефалія	3,9 ± 2,4	3,8 ± 3,2	3,7 ± 2,3
Порушення сну	21,3 ± 5,1	27,4 ± 7,5	34,0 ± 5,7
Апноє	8,9 (± 3,5)	8,4 ± 4,7	9,1 ± 3,4
Порушення травлення	16,3 ± 4,6	12,4 ± 5,6	16,1 ± 4,4

Примітка. $K = (3 - 1) (2 - 1) = 2$; $\chi^2 (ST) = 13,82$

У когорті дітей з РАС без судомних епілептичних нападів та наявністю епілептичних феноменів на ЕЕГ спостерігається переважання поширеності випадків розумової відсталості (33,8 % ± 5,6) порівняно як із контрольною групою (19,7 % ± 4,9), так із групою РАС із судомними епілептичними нападами (7,5 % ± 4,4). Інтелектуальна недостатність є фактором ризику, що збільшує ризик виникнення епілепсії у дітей з РАС у майбутньому. Для решти коморбідних розладів та станів не встановлено достовірної різниці в поширеності між групами порівняння. Накопичення випадків розумової відсталості у дітей з РАС та епілептичними феноменами на ЕЕГ без судомних нападів порівняно з коморбідними епілепсіями з судомними нападами може свідчити про їх асоціацію не стільки з ураженням мозку при прогресуванні епілептичного процесу, скільки з накопиченням додаткових випадків безсудомних форм епілептичних енцефалопатій, що спричиняють психічну дезінтеграцію.

Обговорюючи отримані результати, можемо зробити висновок, що епілепсія та РАС мають складні причинно-наслідкові зв'язки. Специфічну епілептичну активність на ЕЕГ та епілептичні напади треба розглядати як предиктори несприятливого перебігу РАС, наявності тяжких варіантів порушення розвитку. Наявність первазивного розвитку при епілепсії є передумовою тяжких розладів соціальної адаптації та нижчого рівня соціального функціонування. Описані клінічні фенотипи при подвійній діагностиці РАС та епілепсії потребують подальшого дослідження та розробки відмінних терапевтичних стратегій.

Список літератури

1. Autism spectrum disorder: classification, diagnosis and therapy / Sharma S. R., Gonda X., Tarazi F. I. [et al.] // *Pharmacology & therapeutics*. 2018. Vol. 190. P. 91—104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>.
2. Autism spectrum disorder / Campisi L., Imran N., Nazeer A. [et al.] // *British medical bulletin*. 2018. Vol.127(1). DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy026>.
3. The changing epidemiology of autism spectrum disorders / Lyall K., Croen L., Daniels J. [et al.] // *Annual review of public health*. 2017. Vol. 38. P. 81—102. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>.
4. Epilepsy and EEG Abnormalities in Children with Autism Spectrum Disorders / Sharma V., Saini A. G., Malhi, P. [et al.] // *Indian journal of pediatrics*. 2021. P. 1—8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03928-w>.
5. Марценковський І. А. Протиепілептичні препарати та інші засоби лікування епілепсії у дітей з розладами спектра аутизму / І. А. Марценковський // *Український вісник психоневрології*. 2014. Т. 22, вип. 3 (80). С. 121—126. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2014_22_3_29.
6. Epilepsy and autism severity: a study of 6,975 children / Ewen J. B. [et al.] // *Autism Research*. 2019. Vol. 12, No. 8. P. 1251—1259. DOI: <https://doi.org/10.1002/aur.2132>.
7. 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*. 2018. Vol. 60(1). P. 19—29. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13598>.
8. 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>.

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

10. 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>.

11. Jacob J. Cortical interneuron dysfunction in epilepsy associated with autism spectrum disorders / J. Jacob // *Epilepsia*. 2016. Vol. 57, No. 2. P. 182–193. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13272>.

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

13. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders / D. S. Mandell, K. H. Morales, S. C. Marcus [et al.] // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121. P. 441–448. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0984>.

14. Kwan P. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs / P. Kwan, M. J. Brodie // *Lancet*. 2001. Vol. 357. P. 216–222. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03600-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03600-x).

15. Besag, F. M. Epilepsy in patients with autism: links, risks and treatment challenges / F. M. Besag // *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018. Vol. 14. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.2147/ndt.s120509>.

References

1. Sharma, S. R., Gonda, X., Tarazi F. I. et al. Autism spectrum disorder: classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & therapeutics*. 2018. Vol. 190. P. 91–104. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>.

2. Campisi, L., Imran, N., Nazeer A. et al. Autism spectrum disorder. *British medical bulletin*. 2018. Vol. 127(1). <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy026>.

3. Lyall K., Croen L., Daniels J. et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual review of public health*. 2017. Vol. 38. P. 81–102. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>.

4. Sharma V., Saini A. G., Malhi, P. et al. Epilepsy and EEG Abnormalities in Children with Autism Spectrum Disorders. *Indian journal of pediatrics*. 2021. P. 1–8. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03928-w>.

5. Martsenkovskiy, I. A. Protyepileptychni preparaty ta inshi zasoby likuvannya epilepsii u ditei z rozladamy spektra autyizmu. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*. 2014. T. 22, vyp. 3 (80). S. 121–126. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2014_22_3_29.

6. Ewen J. B. et al. Epilepsy and autism severity: a study of 6,975 children. *Autism Research*. 2019. Vol. 12, No. 8. P. 1251–1259. <https://doi.org/10.1002/aur.2132>.

7. Strasser L., Downes M., Kung, J. et al. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2018. Vol. 60 (1). P. 19–29. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13598>.

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

9. Matsuo M., Maeda T., Sasaki K., Ishii K, Hamasaki Y. Frequent association of autism spectrum disorder in patients with childhood onset epilepsy. *Brain Development*. 2010. Vol. 32. P. 759–763. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.05.005>.

10. Capal J. K., Carosella C., Corbin E. et al. EEG endophenotypes in autism spectrum disorder. *Epilepsy & Behavior*. 2018. Vol. 88. P. 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.036>.

11. Jacob J. Cortical interneuron dysfunction in epilepsy associated with autism spectrum disorders. *Epilepsia*. 2016. Vol. 57, No. 2). P. 182–193. <https://doi.org/10.1111/epi.13272>.

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

13. 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. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0984>.

14. Kwan P., P. Kwan, M. J. Brodie Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*. 2001. Vol. 357. P. 216–222. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03600-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03600-x).

15. Besag, F. M. Epilepsy in patients with autism: links, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018. Vol. 14. P. 1–10. <https://doi.org/10.2147/ndt.s120509>.

Надійшла до редакції 23.05.2022

СКРИПНИК Тетяна Олексіївна, аспірант Державної установи «Інститут психіатрії, судово-психіатричної експертизи та моніторингу наркотиків МОЗ України» (ДУ «ІПСПЕМН МОЗ України»), м. Київ, Україна, лікар-психіатр дитячий Центру надання психіатричної допомоги дітям та підліткам ДУ «ІПСПЕМН МОЗ України», м. Київ, Україна; <https://orcid.org/0000-0002-4290-5495>; e-mail: tatynaskrypnik07@gmail.com

SKRYPNYK Tetiana, Postgraduate Student of the State Institution "Institute of Psychiatry, Forensic Psychiatric Examination and Monitoring of Drugs of the Ministry of Health of Ukraine", child and adolescent-psychiatrist at the Center for Psychiatric Care for Children and Adolescents of the "Institute of Psychiatry, Forensic Psychiatric Examination and Monitoring of Drugs of the Ministry of Health of Ukraine" SI, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4290-5495>; e-mail: tatynaskrypnik07@gmail.com