

Эпилепсия и аутизм

Связь между эпилепсией и аутистическими расстройствами не достаточно изучена, частое сочетание этих нарушений позволяет предположить их общий патогенез и возможную эффективность одних и тех же методов лечения (Park Y.D., 2003).

В современной литературе рассматриваются следующие концепции:

- Аутизм — следствие тяжелых форм эпилепсии.
- Аутизм — следствие субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ.
- Аутизм, эпилепсия и эпилептиформные разряды на ЭЭГ — следствие одного поражения мозга, которое может иметь различную этиологию.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЭПИЛЕПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С АУТИЗМОМ И ФАКТОРЫ РИСКА

Распространенность эпилепсии и субклинических эпилептиформных нарушений на ЭЭГ повышена как у детей, так и у взрослых с аутизмом (Tuchman R., 2000; Trevathan E., 2004; Hughes J.R., 2007; Amiet C. и соавт., 2008). Распространенность эпилепсии при аутизме оценивает-

ся от 5% до 46% по данным разных авторов (Spence S.J. et al, 2009). По данным Muñoz-Yunta J.A. и соавт. (2008), частота эпилепсии при аутизме выше, чем при других расстройствах развития, и достигает 7-42%; а у 40-47% детей с аутизмом выявляются клинические проявления эпилептических приступов. García-Reñas J.J. (2008) отмечает, что частота встречаемости эпилепсии в качестве сопутствующего расстройства у пациентов с аутизмом варьирует от 20 до 30%, в зависимости от возраста пациента и формы эпилепсии. Различия также связаны с гетерогенностью исследуемой выборки (Spence S.J. et al, 2009; Amiet C. и соавт., 2008).

Проводились исследования, изучающие зависимость распространенности эпилепсии при аутизме от дополнительных факторов (факторов риска).

Результаты мета-анализа (Amiet C. и соавт., 2008) показали, что риск эпилепсии при аутизме зависит (значительно увеличивается) от сопутствующей умственной отсталости.

По данным Canitano R. (2007), Spence S.J. et al. (2009), основные факторы риска возникновения эпилептических приступов у больных аутизмом — умственная отсталость и сопутствующие неврологи-

ОСОБЫЕ ДЕТИ – ОСОБЫЙ ВЗГЛЯД НА МИР



ческие нарушения, а также некоторые другие сопутствующие заболевания. García-Reñas J.J. (2008) относит к факторам риска умственную отсталость и сочетание с другими заболеваниями нервной системы, а также некоторыми другими заболеваниями: хромосомные аномалии, факотозы и врожденные метаболические нарушения. Эпилепсия более распространена у детей с аутизмом в сочетании с детским церебральным параличом (ДЦП) (27%), а также при сочетании ДЦП с тяжелой степенью умственной отсталости (67%), чем у детей с аутизмом без ДЦП (Tuchman et al, 1991). По данным Riikonen, Amnell (1981), аутизм диагностируется приблизительно у 1 из 4 детей в возрасте 6-13 лет с эпилепсией и умственной отсталостью. Таким образом, риск эпилепсии у больных с так называемым «симптоматическим» аутизмом значительно повышен.

В то же время проводились исследования, изучающие риск развития эпилепсии у пациентов с идиопатическим аутизмом. По данным Tuchman et al. (1991), у детей с идиопатическим аутизмом без ассоциированных нарушений, при отсутствии в анамнезе эпилепсии и дополнительных факторов риска развития эпилепсии, распространенность эпилепсии не превышает 6%, однако при этом остается, безусловно, более высокой, чем в общей популяции (0,5-1%). Идиопатический аутизм (без ассоциированных нарушений) можно рассматривать как один из факторов риска развития эпилепсии. Результаты исследования Nara H. (2007) подтвердили, что идиопатический аутизм значительно повышает риск развития эпилепсии. Появление эпилептиформной активности на ЭЭГ является предиктором дебюта эпилепсии в подростковом возрасте. Эпилепсия — один из факторов, оказывающих важное негативное влияние на социальную адаптацию, пове-

дение и эмоциональную сферу у пациентов с идиопатическим аутизмом.

В исследовании Carod F.J. и соавт. (1995) частота эпилепсии у пациентов с аутизмом была выше, чем в других исследованиях, и достигала 47%; при этом частота эпилепсии у больных так называемым криптогенным аутизмом (который, по предложенным авторами критериям, соответствовал идиопатическому аутизму в других исследованиях) достигала 46%, значительно превышая частоту, сообщаемую в других работах. В этом исследовании у больных с диагнозом криптогенный аутизм наиболее часто встречались идиопатические и криптогенные формы эпилепсии.

Эпилептические приступы и эпилепсия чаще встречаются у детей с аутизмом и регрессом речевого развития, особенно в случаях начала регресса развития после двухлетнего возраста (Trevathan E., 2004).

Возраст — важный фактор, влияющий на распространенность эпилепсии у детей с аутизмом (при этом пики распространенности приходятся на ранний детский и подростковый возраст). Дебют эпилепсии при аутизме возможен в любом возрасте (Mu oz-Yunta J.A. и соавт., 2008). По данным Rossi et al (1995, 2000), частота эпилепсии повышается с возрастом у детей с идиопатическим аутизмом и составляет 24% в группе детей (средний возраст — 12 лет) и 38% — у подростков (средний возраст — 17 лет).

Кумулятивный риск развития эпилепсии у взрослых с аутизмом достигает 20-35% (Tuchman et al, 1991). По результатам недавно проведенного масштабного проспективного катамнестического исследования Danielsson et al (2005), включавшего 120 взрослых пациентов с аутизмом, диагностированным в детском возрасте, у 38% пациентов была диагностирована эпилепсия на протяжении исследования, и 16% пациентов находились в ремиссии.

ТИПЫ ПРИСТУПОВ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АУТИЗМОМ

Тип эпилептических приступов, ассоциированных с аутизмом, зависит от возраста пациента и этиологии эпилепсии. У пациентов с эпилепсией и аутизмом были диагностированы приступы разных типов (Steffenburg et al, 1991; Tuchman et al, 1991), в том числе парциальные приступы с вторичной генерализацией и генерализованные приступы (Hara H., 2007). В исследовании Steffenburg S. и соавт. (1996) основными типами приступов в группе пациентов с аутизмом и аутистикоподобным поведением были сложные парциальные приступы, атипичные абсансы, миоклонические и тонико-клонические приступы. В исследовании Hara H. (2007) у 61% пациентов с идиопатическим аутизмом, которые страдали эпилепсией, были выявлены парциальные приступы.

Необходимо учитывать, что у пациентов с аутизмом встречаются различные типы эпизодического стереотипного поведения, напоминающего эпилептические приступы, но имеющего неэпилептическую природу. Поэтому для дифференциальной диагностики подобных эпизодов, напоминающих эпилептические приступы у пациентов с аутизмом, необходимо проведение видео-ЭЭГ мониторинга.

Эпилептические синдромы, наиболее часто ассоциирующиеся с аутизмом, включают синдром Веста, особенно при туберозном склерозе (Delwarde M. и соавт., 1988; Besag F.M., 2004; Kayaalp, 2007), синдром Ландау-Клеффнера (Besag F.M., 2004; Nass R., Devinsky O., 1999), эпилептическую энцефалопатию с паттерном продолженной пик-волновой активности в медленном сне, электрический эпилептический статус медленно-волнового сна (ESES), атипичную ролан-

дическую эпилепсию (Saint-Martin A.D и соавт., 2001), синдром Драве (Besag F.M., 2004), синдром Леннокса-Гасто (Besag F.M., 2004; Boyer J.P., 1981).

По мнению Deonna T., Roulet E. (2006), необходимо соблюдать крайнюю осторожность, предполагая связь между типичным аутизмом и эпилептическим расстройством. Однако существует несколько форм эпилепсии (поздние инфантильные спазмы, сложные парциальные эпилепсии, эпилептическая энцефалопатия с паттерном продолженной пик-волновой активности в медленном сне, синдром Ландау-Клеффнера с дебютом в раннем возрасте), а также определенные этиологические факторы (основной из них — туберозный склероз), при которых предполагается прямая связь между эпилепсией и аутистическим поведением.

Carod F.J. и соавт. (1995) провели ретроспективное обследование 62-х детей с аутизмом, диагностированным в соответствии в критериями DSM-III-R. 47% детей страдали эпилепсией: из них у 6 детей диагностирована идиопатическая эпилепсия (юношеская миоклоническая эпилепсия — 1 пациент; роландическая эпилепсия — 2 случая; абсансы — 1; идиопатическая генерализованная эпилепсия с генерализованными судорожными приступами — 1); у 11 детей диагностирована криптогенная эпилепсия (миоклоническая эпилепсия — 1; фокальные формы — 7; генерализованные судорожные приступы — 1; синдром Леннокса-Гасто — 2) и симптоматические формы эпилепсии — в 11 случаях (синдром Веста — 4 случая; фокальные формы — 6 больных; вторично-генерализованные судорожные приступы — 1).

Saemundsen E. и соавт. (2007) диагностировали аутистическое расстройство у 6 из 17 (35,3%) детей (3 мальчика, 3 девочки) с инфантильными спазмами в анамнезе.

Childs J.A., Blair J.L. (1997) наблюдали двух близнецов с аутизмом и абсансными приступами. Аутистическое поведение было выявлено до дебюта приступов на втором году жизни. У обоих детей терапия препаратами вальпроевой кислоты позволила достичь контроля над приступами и привела к значительному улучшению социального и речевого развития. Авторы предположили существование связи между эпилепсией и аутизмом у данных больных. Это редкое клиническое наблюдение, демонстрирующее связь аутизма с абсансными формами эпилепсии.

В последние годы была описана группа эпилептических энцефалопатий, в основе которых — паттерн продолженных пик-волновых разрядов во время сна. К этой группе заболеваний, предположительно имеющих общие патогенетические механизмы, относится ESES-синдром и синдром Ландау-Клеффнера. У части пациентов клинические проявления эпилептических приступов отсутствуют, однако продолженная эпилептиформная активность во сне становится причиной когнитивной дисфункции — нарушений речи (как при синдроме Ландау-Клеффнера), памяти, способностей к обучению, поведенческих расстройств, в том числе и аутистического поведения (когнитивная эпилептиформная дезинтеграция). Преобладание в клинической картине аутистических черт позволило выделить два отдельных синдрома в рамках этой группы эпилептических энцефалопатий.

Термин «аутистический эпилептический регресс» применяется у детей с аутизмом, имеющих указание на регресс развития в анамнезе и эпилепсию. Термин «аутистический регресс с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ» применяется у детей с аутизмом, не имеющих эпилептических приступов, у которых обнаружива-

ются эпилептиформные изменения на ЭЭГ (McVicar K.A., Shinnar S., 2004; Hirsch et al., 1990; Kyllerman et al., 1996; Perez et al., 1993; Roulet et al., 1991). Это состояние рассматривается как вариант синдрома Ландау-Клеффнера. Предполагается, что оба заболевания могут иметь общий патогенез (Lewine J.D. и соавт., 1999).

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ АУТИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Turk J. и соавт. (2009) сравнивали особенности развития и когнитивных функций в двух группах детей с аутизмом — с эпилепсией и без эпилепсии.

Результаты исследования подтвердили существование различий между аутистами с эпилепсией и без эпилепсии, что предполагает различные подходы к диагностике и лечению. Клиническая картина аутизма у пациентов с эпилепсией нередко имеет атипичные черты. Однако при этом была отмечена широкая вариабельность социальных и речевых нарушений в обеих группах пациентов.

С другой стороны, симптомы аутизма при эпилепсии дополняются другими нарушениями, связанными с локализацией очага эпилептической активности; в том числе, проявления аутизма у пациентов с височной эпилепсией нередко сочетаются с нарушением и других высших корковых функций (García-Peñas J.J., 2009).

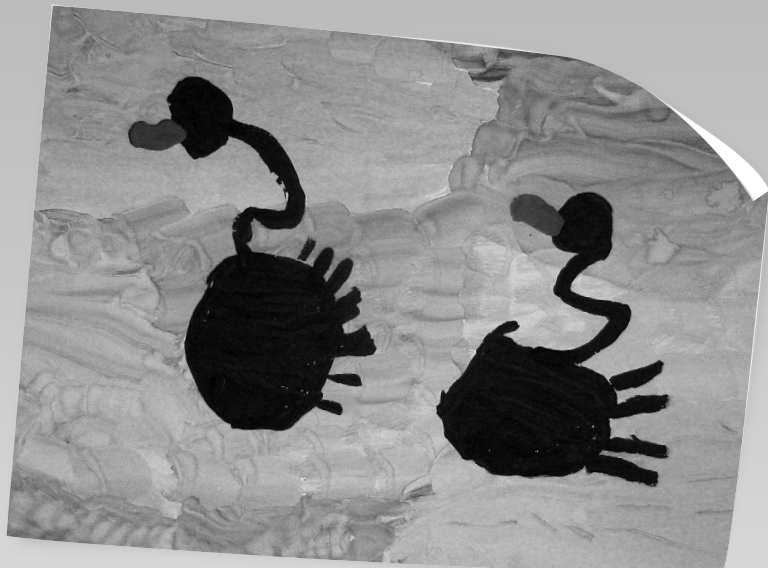
АУТИСТИЧЕСКИЙ РЕГРЕСС И ЭПИЛЕПСИЯ

Эпилепсия или пароксизмальные изменения на ЭЭГ в сочетании с эпилептическими приступами или без них, включая электрический эпилептический статус медленного сна (ESES), у части

ОСОБЫЕ ДЕТИ – ОСОБЫЙ ВЗГЛЯД НА МИР



ОСОБЫЕ ДЕТИ – ОСОБЫЙ ВЗГЛЯД НА МИР



детей может быть ассоциирована с селективным нарушением когнитивных функций, включая нарушение речевой функции (приобретенная эпилептическая афазия или синдром Ландау-Клеффнера, ESES-синдром, детская эпилептиформная когнитивная дезинтеграция при наличии субклинических эпилептических разрядов на ЭЭГ, детский эпилептиформный аутистический регресс в сочетании с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ).

В то же время примерно у 1/3 детей младшего возраста (в возрасте 2-3-х лет) с предшествующим нормальным или практически нормальным развитием, страдающих аутизмом, отмечается регресс психоэмоционального развития — речевого развития, социальных навыков, навыков игры и часто — когнитивных функций (Rapin I., 1995; Tuchman R.F., Rapin I., 1997; Canitano R., 2007; García-Peñas J.J., 2008; Lewine J.D. и соавт. (1999)). По данным Muñoz-Yunta J.A. и соавт. (2008), регресс развития (утрата ранее приобретенных навыков) встречается у 10-50% детей с аутизмом. У части детей наблюдается сходный необъяснимый регресс речи после полного формирования речевой функции (дезинтегративное расстройство). У некоторой (неизвестной в настоящее время) пропорции этих пациентов имеют место сопутствующие эпилептические приступы, приводящие к формированию так называемого аутистического эпилептиформного регресса. По данным Lewine J.D. и соавт. (1999), у 1/3 детей с аутизмом к подростковому возрасту регистрируется возникновение одного или более эпилептических приступов, следовательно, эпилептиформная активность может играть причинную роль в развитии аутизма в некоторых случаях (Lewine J.D. и соавт., 1999; Lewine J.D. и соавт., 1999). Кроме того, эпилептиформные изменения на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов встречаются часто в этой попу-

ляции пациентов, хотя их роль в развитии основных («ядерных») симптомов аутизма не до конца изучена (Canitano R., 2007). В связи этим Tuchman (1997) был предложен термин «аутистический регресс с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ». Регресс речевого развития является компонентом аутистического регресса и приобретенной эпилептической афазии — синдромом Ландау-Клеффнера (Lewine J.D. и соавт., 1999). В связи с выделением особой группы эпилептических энцефалопатий с продолженными пик-волновыми разрядами на ЭЭГ во время сна флуктуация речевых и поведенческих расстройств во всех случаях требует обследования для исключения эпилепсии.

В исследовании Tuchman, Rapin (1997), в котором участвовали 585 детей с аутизмом, анамнестические данные об аутистическом регрессе развития были получены у 176 (30%) детей. Регресс с равной частотой встречался у детей без эпилептических приступов и у детей, страдающих эпилепсией. Аутистический регресс ассоциировался с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ у 14% из 155 детей с аутистическим регрессом, не страдающих эпилепсией, и только у 6% из 364 детей без аутистического регресса, не страдающих эпилепсией.

У детей с исходно тяжелыми когнитивными нарушениями вероятность регресса развития была выше, чем у детей с исходно более высоким уровнем когнитивного развития (34% vs 20%) (Tuchman, Rapin, 1997).

По мнению Muñoz-Yunta J.A. и соавт. (2008), отсутствие эпилептических приступов в период регресса развития еще не исключает эпилептогенную природу регресса.

Nass R., Devinsky O. (1999) наблюдали двух пациентов с центро-темпоральными спайками и аутистическим эпилептиформным регрессом. Авторы отмечают,

что паттерн эпилептической афазии, обнаруживаемой у пациентов с роландическими спайками, чаще характеризуется нарушением экспрессивной речи, чем это наблюдается при классическом синдроме Ландау-Клеффнера, характеризующегося речевой агнозией. По мнению авторов, эти различия отражают различия в локализации эпилептиформных разрядов (в центро-темпоральной области по сравнению с передними и средними височными отведениями).

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СОЧЕТАНИЕ АУТИЗМА И ЭПИЛЕПСИИ

Связь между первазивным расстройством развития и эпилепсией, эпилептиформной активностью и субклиническими эпилептическими приступами можно объяснить, с одной стороны, нейробиологическими причинами, с другой, — дисбалансом между возбуждающими системами глутамата и ингибиторными системами ГАМК (прежде всего — усилением ингибиторной синаптической передачи) и генетическими причинами (Muñoz-Yunta J.A. и соавт., 2008; Hughes J.R., 2007).

Генетические факторы

В основе сочетания эпилепсии и аутизма могут лежать общие генетические факторы. И вероятно, что генетические факторы играют наиболее важную роль в формировании эпилептиформной активности на ЭЭГ и в развитии эпилепсии у пациентов с аутизмом. Предполагаемые «гены-кандидаты»: FOXP2, WNT2, гены, кодирующие субъединицы ГАМК рецепторов, нейролигины, ARX, SCN1A, SCN2A, MECP2, CDKL5 и DLX5 (Muñoz-Yunta J.A. и соавт., 2008). Примеры наследственных заболеваний, при которых сочетаются эпилептиформные изменения на ЭЭГ,

эпилепсия и аутизм: туберозный склероз (Curatolo et al, 2004), синдром ломкой X-хромосомы (Berry-Kravis, 2002; Hagerman P.J., Stafstrom C.E., 2009) и синдром Ретта. Например, эпилепсия встречается примерно у четверти пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы. Это наследственное заболевание с моногенным типом наследования — одна из наиболее распространенных причин умственной отсталости (наследственного генеза) и аутизма (Hagerman P.J., Stafstrom C.E., 2009). Кроме того, аутизм и эпилептиформный регресс были зарегистрированы в нескольких семьях пациентов с диагнозом генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс идентифицированными дефектами в натриевых каналах SCN1A и SCN2A (Weiss et al, 2003; Dixon-Salazar et al, 2004; Kamiya et al, 2004). В последние годы описаны случаи сочетания синдрома Веста и аутистического поведения, ассоциированные с мутациями ARX¹ гена (Turner G. et al., 2002). Мутации в гене ARX могут стать причиной X-сцепленного синдрома Веста, X-сцепленной миоклонической эпилепсии, сочетающейся со спастичностью и интеллектуальными нарушениями, синдрома Партингтона² (сочетание умственной отсталости, атаксии и дистонии), аутизма, а также несиндромологических форм умственной отсталости. У пациентов с вышеперечисленными заболеваниями и мутациями в гене ARX не было обнаружено изменений структуры мозга. С другой стороны, мутации в гене ARX также обнаруживались при X-сцепленной лиссэнцефалии, характеризующейся тяжелыми пороками развития мозга (лиссэнцефалия, агенезия мозолистого тела и аномалии срединных структур), резистентными к терапии эпилептическими

¹ Aristaless related homeobox gene.

² Partington.

приступами и значительным сокращением продолжительности жизни. Результаты исследований на животных показали дефекты пролиферации нейробластов и селективные нарушения миграции ГАМК-ергических интернейронов у мышей с аномалиями гена ARX. Результаты исследований на животных и с участием людей показали, что «усеченные» (truncating) мутации гена ARX вызывают X-сцепленную лиссэнцефалию, а миссенс-мутации и инсерционные мутации (от англ. *insertion* — вставка) приводят к развитию эпилепсии и умственной отсталости при отсутствии кортикальной дисплазии. Точная распространенность мутаций в гене ARX в настоящее время не известна (Sherr E.H., 2003).

Анатомическая локализация поражения

В соответствии с одной из теорий, в основе сочетания эпилепсии и аутизма может лежать определенная анатомическая локализация поражения.

У больных с симптоматическими формами аутизма (в сочетании со структурными аномалиями на ЭЭГ) частота эпилепсии возрастает до 60%, и некоторые исследователи считают, что данные структурные аномалии могут играть причинную роль в развитии не только эпилепсии, но и аутизма (Spence S.J. et al, 2009).

Социальные, речевые и поведенческие симптомы, формирующие клиническую картину аутизма, указывают на поражение различных функциональных систем мозга; особенно важную роль в формировании функций, нарушенных при аутизме, играет височная доля (García-Peñas J.J., 2009).

Многие исследователи указывают на возможность существования связи между эпилепсией, аутизмом и патологией височной доли (García-Peñas J.J., 2009). Психопатология часто встречается у больных с височной эпилепсией (García-

Peñas J.J., 2009). В том числе, при височной эпилепсии повышается частота аутизма и других поведенческих нарушений. Нарушения поведения, ассоциированные с поражением миндалевидного тела и ассоциированных структур височной доли у людей и обезьян, напоминают характеристики поведения при аутизме. У больных височной эпилепсией выявляется поражение структур, отвечающих за социальное поведение, включая миндалевидное тело, гиппокамп и верхнюю височную извилину. Проявления аутизма у пациентов с височной эпилепсией нередко сочетаются с нарушением других высших корковых функций (García-Peñas J.J., 2009).

Туберозный склероз — одна из немногих установленных причин аутизма — уникальная нейрогенетическая модель для изучения основ аутистического синдрома. Туберозный склероз (характеризующийся сочетанием умственной отсталости, эпилепсии, аутизма и других поведенческих нарушений) диагностируется у 1-4% пациентов с аутизмом (Kothur K. и соавт., 2008).

По мнению ряда авторов, высокая частота аутизма у пациентов с туберозным склерозом может иметь анатомическую основу. Предполагается существование связи между аутизмом и локализацией туберсов в определенных отделах коры, преимущественно, в височной доле (Besag F.M., 2004; Gonzalez C.R. и соавт., 1994; Bolton P.F. и соавт., 2002). Выявление туберсов в височной доле более вероятно у пациентов с аутизмом и эпилепсией, чем у пациентов без аутизма (Kothur K. и соавт., 2008).

По мнению Muñoz-Yunta J.A. и соавт. (2008), нарушение процесса созревания нервной системы в онтогенезе в результате эпилептогенного феномена может приводить к очень тяжелым последствиям в виде негативного влияния на консо-

лидацию когнитивных функций. При этом на процесс созревания могут повлиять не только эпилептические приступы, но и субклиническая эпилептиформная активность.

Локализация эпилептиформной активности на ЭЭГ

По мнению ряда исследователей, в основе связи между эпилепсией и аутизмом может лежать не только анатомическая локализация поражения, но и специфическая локализация очага эпилептиформной активности на ЭЭГ, даже при отсутствии анатомического субстрата. Однако в настоящее время неизвестно, связаны ли явления аутизма у пациентов с височной эпилепсией с анатомическим поражением (играющим критическую роль, вероятно, в определенный ранний период развития — младенчество, ранний детский возраст), с приступами или субклинической эпилептиформной активностью (García-Peñas J.J., 2009). Большинство авторов предполагает наибольшее значение локализации эпилептиформной активности в височной доле, в то время как некоторые авторы сообщают о важной роли в этом процессе лобных долей (Kayaalp, 2007).

Nass R. et al. (1998) наблюдали семерых детей с клиническими проявлениями аутизма или аутистического регресса и диагностированными или предполагаемыми эпилептическими приступами: ЭЭГ-исследование демонстрировало затылочные спайки или спайк-волновые разряды, характерные для доброкачественной фокальной эпилепсии. Авторы предполагают возможное негативное влияние данных эпилептиформных разрядов на когнитивные функции детей, вероятно, вследствие распространения разрядов в височную или теменную области коры, а не эпилептиформной активности в затылочных долях *per se*.

В исследовании Tuchman, Rapin (1997) видео-ЭЭГ мониторинг сна был проведен у 392 детей, страдающих аутизмом; эпилептиформная активность на ЭЭГ выявлена у 59% из 66 детей с эпилепсией и у 8% из 335 детей, не страдающих эпилепсией. Интересно, что приблизительно в половине случаев эпилептиформные разряды на ЭЭГ были локализованы в центротемпоральной области, независимо от того, страдал ли ребенок эпилепсией, и имел ли место регресс развития.

Lewine J.D. и соавт. (1999) сравнивали паттерн эпилептиформной активности у детей с аутистическим регрессом и классическим синдромом Ландау-Клеффнера при помощи одновременной записи ЭЭГ и применения метода магнитоэнцефалографии (МЭГ); запись проводилась в III стадии сна. МЭГ зарегистрировала эпилептиформную активность, первично возникающую в левой интра/перисильвиарной области или вторично распространяющуюся на эту область коры у всех детей с синдромом Ландау-Клеффнера; у всех детей, кроме одного также регистрировалось дополнительное вовлечение правой сильвиарной области. Во всех случаях синдрома Ландау-Клеффнера независимые очаги эпилептиформной активности в других регионах отсутствовали, хотя иногда отмечалось распространение эпилептиформной активности к лобным или теменным областям. При помощи МЭГ эпилептиформная активность была зарегистрирована у 41 из 50 (82%) детей с аутизмом. Напротив, при одновременной записи ЭЭГ эпилептиформная активность была зарегистрирована в 68% случаев. При выявлении эпилептиформной активности у пациентов с расстройствами аутистического спектра она в 85% случаев локализовалась в пери/интрасильвиарной области, как и при синдроме Ландау-Клеффнера. В отличие от детей с синдромом Ландау-Клеффнера, у 75% детей с

аутизмом выявлялись дополнительные очаги эпилептиформной активности за пределами перисильвиарной области. Таким образом, локализация эпилептиформной активности в перисильвиарной области по-видимому служит общим патогенетическим фактором, лежащим в основе синдрома Ландау-Клеффнера и аутистической регресса.

Метаболические нарушения

Целью исследования García-Peñas J.J. (2008) явилось изучение возможных связей между аутизмом, эпилепсией и митохондриальной дисфункцией. Гипотеза о нарушениях биоэнергетического метаболизма, лежащих в основе аутизма, была предложена в связи с выявлением высокого уровня лактата у некоторых пациентов с аутизмом. Хотя механизм гиперлактатацидемии остается неизвестным, предполагается, что высокий уровень лактата может быть обусловлен нарушением окислительного фосфорилирования в митохондриях нейронов. Снижение уровня ферментов дыхательной цепи митохондрий, ультраструктурные аномалии митохондрий и широкий спектр мутаций митохондриальной ДНК у этих пациентов позволяют предположить существование связи между аутизмом, эпилепсией и митохондриальными заболеваниями. Хотя митохондриальные заболевания являются редкой причиной аутизма у детей, необходимо иметь в виду возможность данной этиологии заболевания в случаях сочетания аутизма и эпилепсии, а также дополнительных признаков неврологических нарушений и / или системных заболеваний. Выявление биохимических или структурных изменений со стороны митохондрий у детей с аутизмом не обязательно предполагает первичное митохондриальное заболевание (лежащее в основе аутизма), а может быть связано с нарушениями техники прове-

дения анализа или с другим наследственным заболеванием.

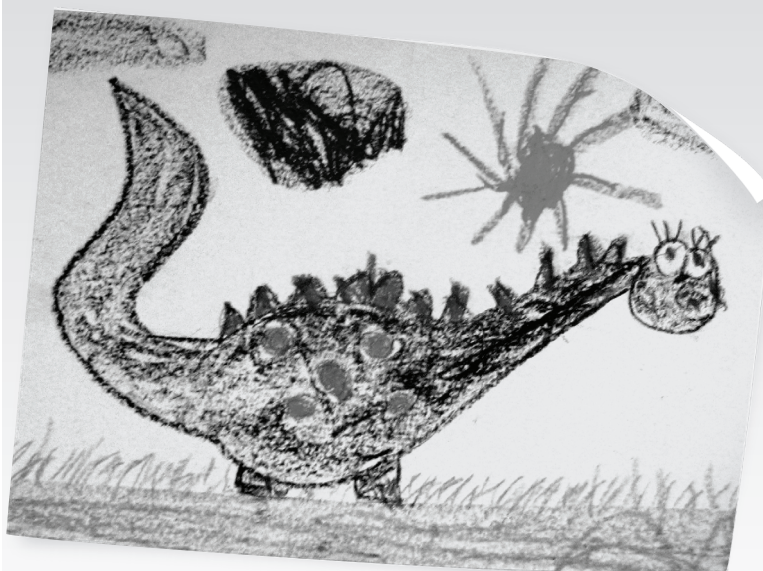
Побочные эффекты антиэпилептической терапии

Вопрос о том, могут ли аутистические проявления быть следствием побочных эффектов антиэпилептических препаратов, недостаточно освещен в современной литературе. Между тем известно, что некоторые АЭП оказывают негативное влияние на когнитивные функции и, в том числе, могут вызывать аутистическое поведение (например, барбитураты). Аутистическое поведение было описано Wolf (1976) при синдроме Ландольта: автор обозначил симптомокомплекс бессонницы, аутизма и тревожности как «препсихотическая дисфория».

Однако существуют исследования, посвященные воздействию АЭП на детей, матери которых во время беременности получали антиэпилептическую терапию. Оказалось, что аутистическое поведение может рассматриваться как отдаленное осложнение антиэпилептической терапии во время беременности.

Rasalam A.D. и соавт. (2005) изучали возможность влияния антиэпилептической терапии у матери на формирование аутистического поведения детей, рожденных от матерей с эпилепсией. Из антиэпилептических препаратов (АЭП) вальпроат натрия наиболее часто ассоциировался с развитием аутистических проявлений. У 5 из 56 (8,9%) обследованных детей, матери которых получали вальпроат натрия во время беременности в монотерапии, было отмечено развитие аутистического расстройства или синдрома Аспергера. Фетальный синдром, вызванный приемом АЭП и характеризующийся расстройствами аутистического спектра, отличается равной частотой встречаемости у пациентов мужского и женского пола, отсутствием регресса развития или

ОСОБЫЕ ДЕТИ – ОСОБЫЙ ВЗГЛЯД НА МИР



утраты приобретенных навыков, задержкой речевого развития при отсутствии общей задержки развития.

ЭЭГ у пациентов с аутизмом

Эпилептиформная активность на ЭЭГ (даже при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов) чаще встречается как у детей, так и у взрослых с заболеваниями аутистического спектра, чем в общей популяции (Spence S.J. et al, 2009). По данным разных авторов, такие эпилептиформные изменения на ЭЭГ без установленной причины и при отсутствии эпилепсии выявляются у 8-20% детей с аутизмом (Tuchman et al, 1991; Tuchman, Rapin, 1997). У детей с аутизмом и эпилепсией частота выявления эпилептиформных нарушений на ЭЭГ повышается приблизительно в 2 раза; это особенно касается детей с синдромальным аутизмом (аутистическое расстройство, ассоциированное с тяжёлой или крайней степенью умственной отсталости или врождённым синдромом с физическими симптомами, например, туберозным склерозом) (Rossi et al, 1995). Напомним, что Tuchman, Rapin (1997) провели видео-ЭЭГ мониторинг сна у 392 детей с аутизмом; эпилептиформная активность на ЭЭГ выявлена у 59% из 66 детей с эпилепсией и у 8% из 335 детей, не страдающих эпилепсией. В целом, частота выявления эпилептиформных изменений на ЭЭГ у пациентов с аутизмом зависит от состояния, в котором проводится запись ЭЭГ, возраста, этиологии заболевания, сопутствующей умственной отсталости и от формы эпилепсии.

Важную роль играют и такие технические факторы как продолжительность записи ЭЭГ, запись ЭЭГ сна, включая медленноволновой сон. В масштабном исследовании Pearl et al (2001), включавшем 894 пациента с заболеваниями аутистического спектра, у 19% больных была обнаружена эпилептиформная активность

во время записи ночного сна, при этом синдромы CSWS³/ESES⁴ не были диагностированы ни в одном из случаев. В целом, частота выявления эпилептиформной активности на ЭЭГ у пациентов с идиопатическим аутизмом зависит от возраста и снижается с возрастом — от 19% у детей до периода полового созревания до 6,7 — у молодых взрослых (Rossi et al, 1995, 2000). Эти данные контрастируют с увеличением общей частоты эпилепсии у пациентов с аутизмом по мере увеличения возраста больных, указываемой теми же авторами.

Эпилептиформная активность наиболее часто встречается в группе детей с регрессом речевого развития и/или аутистическим регрессом. Tuchman, Rapin, (1997), обследовав 585 детей с аутизмом, более чем в 2 раза чаще регистрировали эпилептиформные изменения во время длительной записи ЭЭГ во время сна у детей с аутизмом и регрессом развития без эпилепсии, чем у детей с аутизмом без регресса развития (аутистический регресс ассоциировался с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ у 14% из 155 детей с аутистическим регрессом, не страдающих эпилепсией, и только у 6% из 364 детей без аутистического регресса, не страдающих эпилепсией). Средний возраст появления признаков регресса составил 21 мес. Среди детей, у которых регресс отмечался в возрасте до 2-х лет, не было различий по частоте выявления эпилепсии или эпилептиформных изменений на ЭЭГ. Lewine J.D. и соавт. (1999) зарегистрировали эпилептиформную активность при помощи метода МЭГ у 41 из 50 (82%) детей с аутизмом; при одновременной записи ЭЭГ эпилептиформная активность была зарегистрирована в 68% случаев.

³ Continuous spikes and waves during slow sleep — продолжительная эпилептиформная спайк-волновая активность в медленном сне.

⁴ Электрический эпилептический статус медленноволнового сна.

McVicar et al (2005) отметили, что у детей с изолированным регрессом речевого развития в 3 раза чаще встречается эпилептиформная активность на ЭЭГ с более длительными периодами спайк-волновой активности во время сна, чем у детей с сочетанным регрессом речевого развития и аутистическим регрессом.

В то же время связь аутистического регресса с эпилепсией (в противовес очевидной связи с субклинической эпилептиформной активностью) остается неясной. В исследовании Herdlicka et al (1994), включавшем 77 детей с аутизмом (61 — мальчики, 16 — девочки; средний возраст — $9,1 \pm 5,3$ лет), нормальная ЭЭГ зарегистрирована у 44,4% пациентов, неэпилептиформные аномалии выявлены на ЭЭГ у 17,5%, и эпилептиформная активность — у 38,1% пациентов. Эпилепсия диагностирована у 22,1% пациентов. Аутистический регресс зарегистрирован у 25,8% пациентов, у 54,8% отмечено нарушение развития на первом году жизни, и у 79,7% пациентов — умственная отсталость. Аутистический регресс достоверно чаще встречался у детей с эпилепсией, чем у пациентов, не страдающих эпилепсией ($p = 0,003$). Данные авторы также установили, что нарушение развития на первом году жизни было достоверно связано с эпилептиформной активностью ($p = 0,014$), а эпилепсия достоверно коррелировала с умственной отсталостью ($p = 0,001$). Однако в исследовании Tuchman et al. (1991), включавшем 15 детей, аутистический регресс чаще встречался у детей, не имеющих эпилептических приступов в тех случаях, когда начало регресса было отмечено в возрасте младше 36 мес.

Lewine J.D. и соавт. (1999) сравнивали паттерн эпилептиформной активности у детей с аутистическим регрессом и классическим синдромом Ландау-Клеффнера при помощи одновременной записи ЭЭГ и применения метода магнитоэнцефалографии (МЭГ); запись проводилась в III

стадии сна. У части пациентов также проводился длительный (24-часовой) мониторинг ЭЭГ. В исследовании участвовали 6 детей с синдромом Ландау-Клеффнера и 50 детей с заболеваниями аутистического спектра и регрессом развития с началом в возрасте от 20 до 36 мес. (у 16 детей был диагностирован аутизм и у 34 — первичное расстройство развития, неуточненное). Клинические проявления эпилептических приступов были выявлены у 5-х из 6 детей с синдромом Ландау-Клеффнера (диагностированы сложные парциальные приступы) и только у 15 из 50 детей с аутистическим расстройством. Однако все дети, участвующие в данном исследовании, демонстрировали эпизодические изменения поведения (например, быстрое моргание, стереотипные движения рук, эпизоды необъяснимого крика, и/или кратковременные эпизоды «застывания»), которые могли быть расценены как проявления эпилептических приступов. МЭГ зарегистрировала эпилептиформную активность, первично возникающую в левой интра/перисильвиарной области или вторично распространяющуюся на эту область коры, у всех детей с синдромом Ландау-Клеффнера; у всех детей, кроме одного, также регистрировалось дополнительное вовлечение правой сильвиарной области. Во всех случаях синдрома Ландау-Клеффнера независимые очаги эпилептиформной активности в других регионах отсутствовали, хотя иногда отмечалось распространение эпилептиформной активности к лобным или теменным областям. При помощи МЭГ эпилептиформная активность была зарегистрирована у 41 из 50 (82%) детей с аутизмом. Напротив, при одновременной записи ЭЭГ эпилептиформная активность была зарегистрирована в 68% случаев. При выявлении эпилептиформной активности у пациентов с расстройствами аутистического спектра

она в 85% случаев локализовалась в пери/интрасильвиарной области, как и при синдроме Ландау-Клеффнера. В отличие от детей с синдромом Ландау-Клеффнера, у 75% детей с аутизмом выявлялись дополнительные очаги эпилептиформной активности за пределами перисильвиарной области.

Однако остается неясным, могут ли аномалии на ЭЭГ объяснить комбинацию речевых и социальных нарушений,

встречающихся у пациентов с аутизмом (Levisohn P.M., 2007).

Связь между эпилепсией и аутизмом до сих пор не достаточно изучена, однако с клинической точки зрения существование этой связи должно быть своевременно диагностировано, и обследование для исключения эпилепсии (ночной видео-ЭЭГ мониторинг) у пациентов с аутизмом должно проводиться в рутинном порядке (Canitano R., 2007). ■

Литература:

1. Amiet C., Gourfinkel-An I., Bouzamondo A., Tordjman S., Baulac M., Lechat P., Mottron L., Cohen D. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis // *Biol Psychiatry*. 2008 Oct 1;64 (7): 577-82.
2. Besag F.M. Behavioral aspects of pediatric epilepsy syndromes // *Epilepsy Behav*. 2004 Feb;5 Suppl 1:S3-13.
3. Bolton P.F., Park R.J., Higgins J.N., Griffiths P.D., Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex // *Brain*. — 2002. — V. 125(Pt 6). — P. 1247-55.
4. Boyer J.P., Deschatrette A., Delwarde M. [Convulsive autism? Apropos of 9 cases of primary autism associated with the Lennox-Gastaut syndrome] // *Pediatric*. 1981 Jul-Aug;36(5):353-68.
5. Delwarde M., Boyer J.P., Dullin P., Paris M.C. West's syndrome and/or early autistic manifestations // *Psychiatr Infant*. — 1988. — V. 31(2). — P. 413-44.
6. Deonna T., Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 2:79-82.
7. Elia M., Ferri R., Musumeci S.A., Del Gracco S., Bottitta M., Scuderi C., Miano G., Panerai S., Bertrand T., Grubar J.C. Sleep in subjects with autistic disorder: a neurophysiological and psychological study // *Brain Dev*. — 2000. — V. 22(2). — P. 88-92.
8. Gonzalez C. R., Welsh E.J., Calderon Sepulveda A. Autism in tuberous sclerosis // *Gac Med Mex*. — 1994. — V. 130(5). — P. 374-9.
9. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007 — (1). — P. 61-6.
10. Carod F.J., Prats J.M, Garaizar C., Zuazo E. [Clinical-radiological evaluation of infantile autism and epileptic syndromes associated with autism] *Rev Neurol*. 1995 Nov-Dec;23(124):1203-7.
11. Childs J.A., Blair J.L. Valproic acid treatment of epilepsy in autistic twins // *J Neurosci Nurs*. 1997 Aug;29(4):244-8.
12. Deonna T., Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 2:79-82.

13. Farooq M.U., Bhatt A., Majid A., Gupta R., Khasnis A., Kassab M.Y. Levetiracetam for managing neurologic and psychiatric disorders // *Am J Health Syst Pharm.* — 2009. — V. 66(6). — P. 541-61.
14. Gabis L., Pomeroy J., Andriola M.R. Autism and epilepsy: Cause, consequence, comorbidity, or coincidence? // *Epilepsy & Behavior.* — 2005. — V. 7. — P. 652–656.
15. García-Peñas J.J. Autism, epilepsy and temporal lobe pathology // *Rev Neurol.* 2009 Feb 27;48 Suppl 2:S35-45.
16. García-Peñas J.J. Autism, epilepsy and mitochondrial disease: points of contact // *Rev Neurol.* — 2008 — V. 46 Suppl 1 — P. 79-85.
17. Gonzalez C.R., Welsh T.J., Sepulveda C.A. Autism in tuberous sclerosis // *Gac Med Mex.* — 1994. — V. 130(5). — P. 374-9.
18. Hagerman P.J., Stafstrom C.E. Origins of epilepsy in fragile X syndrome // *Epilepsy Curr.* — 2009. — V. 9(4). — P. 108-12.
19. Halasz P., Kelemen A., Clemens B., Saracz J., Rosdy B., Rasonyi G., Szucs A. The perisylvian epileptic network. A unifying concept // *Ideggogy Sz.* — 2005. — V. 20;58(1-2). — P. 21-31.
20. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study // *Brain Dev.* 2007 Sep;29(8):486-90. Epub 2007 Feb 26.
21. Hrdlicka M., Komarek V., Propper L., Kulisek R., Zumrova A., Faladova L., Havlovicova M., Sedlacek Z., Blatny M., Urbanek T. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism // *Eur Child Adolesc Psychiatry.* — 2004. — V. 13(4). — P. 209-13.
22. Hrdlicka M. EEG abnormalities, epilepsy and regression in autism: a review // *Neuro Endocrinol Lett.* 2008 Aug;29(4):405-9.
23. Hughes J.R. A review of recent reports on autism: 1000 studies published in 2007 // *Epilepsy Behav.* 2008 — V. 13(3) — P. 425-37.
24. Kayaalp L., Dervent A., Saltik S, Uluduz D, Kayaalp I.V., Demirbilek V., Ghaziuddin M. EEG abnormalities in West syndrome: correlation with the emergence of autistic features // *Brain Dev.* 2007 Jul;29(6):336-45. Epub 2006 Nov 17.
25. Kothur K., Ray M., Malhi P. Correlation of autism with temporal tubers in tuberous sclerosis complex // *Neurol India.* 2008 Jan-Mar;56(1):74-6.
26. Kuwagata M., Ogawa T., Shioda S., Nagata T. Observation of fetal brain in a rat valproate-induced autism model: a developmental neurotoxicity study // *Int J Dev Neurosci.* 2009 Jun;27(4): 399-405.
27. Levisohn P.M. The autism-epilepsy connection // *Epilepsia.* — 2007. — V. 48 Suppl 9. — P. 33-5.
28. Lewine J.D., Andrews R., Chez M., Patil A.A., Devinsky O., Smith M., Kanner A., Davis J.T., Funke M., Jones G., Chong B., Provencal S., Weisend M., Lee R.R., Orrison W.W. Jr. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders // *Pediatrics.* — 1999. — V. 104(3 Pt 1). — P. 405-18; *Pediatrics.* 1999 Sep;104(3 Pt 1):558-9.
29. Maquet P., Hirsch E., Metz-Lutz M.N., Motte J., Dive D., Marescaux C., Franck G. Regional cerebral glucose metabolism in children with deterioration of one or more cognitive functions and continuous spike-and-wave discharges during sleep // *Brain.* — 1995. — V. 118 (Pt 6). — P. 1497-520.

30. Marin J.C., Moura P.J., Cysneiros R.M., Colugnati D.B., Cavalheiro E.A., Scorza F.A., Xavier G.F., Zilbovicius M, Mercadante M.T. Temporal lobe epilepsy and social behavior: an animal model for autism? *Epilepsy Behav.* 2008 Jul;13(1):43-6. Epub 2008 Apr 24.
31. McVicar K.A., Shinnar S. Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus in slow wave sleep, and language regression in children // *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* — 2004. — V. 10(2). — P. 144-9.
32. Muñoz-Yunta J.A., Palau-Baduell M., Salvadó-Salvadó B., Valls-Santasusana A., Rosendo-Moreno N., Clofent-Torrentó M., Manchado F. Autism, epilepsy and genetics // *Rev Neurol.* 2008;46 Suppl 1:S71-7.
33. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes // *Dev Med Child Neurol.* — 1998. — V. 40(7). — P. 453-8.
34. Nass R., Devinsky O. Autistic regression with rolandic spikes // *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* — 1999. — V. 12(3). — P. 193-7.
35. Neville B.G., Harkness W.F., Cross J.H., Cass H.C., Burch V.C., Lees J.A., Taylor D.C. Surgical treatment of severe autistic regression in childhood epilepsy // *Pediatr Neurol.* — 1997. — V. 16(2). — P. 137-40.
36. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? // *Reprod Toxicol.* — 2009. — V. 28(1). — P. 1-10. Epub 2009 Mar 13.
37. Oslejsková H., Dusek L., Makovská Z., Pejcochová J., Autrata R., Slapák I. Complicated relationship between autism with regression and epilepsy // *Neuro Endocrinol Lett.* 2008 Aug;29(4):558-70.
38. Park Y.D. The effects of vagus nerve stimulation therapy on patients with intractable seizures and either Landau-Kleffner syndrome or autism // *Epilepsy Behav.* — 2003. — V. 4(3). — P. 286-90.
39. Rapin I. Autistic regression and disintegrative disorder: how important the role of epilepsy? // *Semin Pediatr Neurol.* — 1995. — V. 2(4). — P. 278-85.
40. Rasalam A.D., Hailey H., Williams J.H., Moore S.J., Turnpenny P.D., Lloyd D.J., Dean J.C. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology* (2005), 47:8:551-555.
41. Rumsey J.M., Ernst M. Functional neuroimaging of autistic disorders // *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* — 2000. — V. 6(3). — P. 171-9.
42. Saemundsen E., Ludvigsson P., Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study. *Child Neurol.* 2007 Sep;22(9):1102-7.
43. Saint-Martin A.D., Carcangiu R., Arzimanoglou A., Massa R., Thomas P., Motte J., Marescaux C., Metz-Lutz M.N., Hirsch E. Semiology of typical and atypical Rolandic epilepsy: a video-EEG analysis // *Epileptic Disord.* — 2001. — V. 3(4). — P. 173-82.
44. Sherr E.H. The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism, and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes // *Curr Opin Pediatr.* — 2003. — V. 15(6). — P. 567-71.
45. Shinnar S., Rapin I., Arnold S., Tuchman R.F., Shulman L., Ballaban-Gil K., Maw M., Deuel R.K., Volkmar F.R. Language regression in childhood // *Pediatr Neurol.* — 2001. — V. 24(3). — P. 183-9.
46. Spence S.J., Schneider M.T. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders // *Pediatr Res.* 2009 Jun;65(6):599-606.

47. Steffenburg S., Gillberg C., Steffenburg U. Psychiatric disorders in children and adolescents with mental retardation and active epilepsy. *Arch Neurol.* 1996 Sep;53(9):904-12.
48. Tharp B.R. Epileptic encephalopathies and their relationship to developmental disorders: Do spikes cause autism? // *Mental retardation and developmental disabilities research reviews.* — 2004. — V. 10. — P. 132–134.
49. Trevathan E. Seizures and epilepsy among children with language regression and autistic spectrum disorders // *J Child Neurol.* — 2004. — V. 19 Suppl 1. — P. 49-57.
50. Tuchman R. Treatment of seizure disorders and EEG abnormalities in children with autism spectrum disorders // *J Autism Dev Disord.* — 2000. — V. 30(5). — P. 491-5.
51. Tuchman R.F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: Seizures and epileptiform electroencephalogram correlates // *Pediatrics* 1997; 99: 560-566.
52. Tuchman R. CSWS-related autistic regression versus autistic regression without CSWS // *Epilepsia.* 2009 Aug;50 Suppl 7:18-20.
53. Turk J., Bax M., Williams C., Amin P., Eriksson M., Gillberg C. Autism spectrum disorder in children with and without epilepsy: impact on social functioning and communication // *Acta Paediatr.* 2009 Apr;98(4):675-81.
54. Turner G., Partington M., Kerr B., Mangelsdorf M., Gecz J. Variable expression of mental retardation, autism, seizures, and dystonic hand movements in two families with an identical ARX gene mutation // *Am J Med Genet.* — 2002. — V. 112(4). — P. 405-11.
55. Wolf P., Trimble M.R. Biological antagonism and epileptic psychosis // *British Journal of Psychiatry.* — 1985. — V. 146. — P.272-276.
56. Wolf P. Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or «forced» normalization // *Adv-Neurol.* — 1991. — V. 55. — P. 127-142.