

УДК 616.853+616.899]-053.2:615.874.2

DOI: 10.22141/2224-0713.7.101.2018.149664

Кудлач А.И.¹, Шалькевич Л.В.¹, Литвинова О.С.²¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

г. Минск, Республика Беларусь

²УЗ «Городской клинический детский психиатрический диспансер», г. Минск, Республика Беларусь

Использование противоэпилептических лекарственных средств у детей с коморбидностью эпилепсии и расстройств аутистического спектра

Резюме. Актуальность. В статье рассматриваются вопросы применения противоэпилептических препаратов в лечении пациентов детского возраста с коморбидностью расстройств аутистического спектра и эпилепсии (или субклинических эпилептиформных разрядов на электроэнцефалографии).

Материалы и методы. Используется оригинальный подход к изучению результатов назначения антиконвульсантов у данной группы пациентов, основанный на сопоставлении клинико-anamnestических и электроэнцефалографических параметров с основными и дополнительными симптомами расстройств аутистического спектра. **Результаты.** Выявлена эффективность противоэпилептических препаратов в отношении коррекции неврологического и психического статуса. Статистически достоверно установлены нормализация мышечного тонуса и координаторной функции, уменьшение моторных стереотипных актов, снижение аномалий сенсорного восприятия, а также улучшение речевой функции и способности к общению, снижение уровня агрессии, повышение интеллектуального потенциала, нормализация сна.

Выводы. Благодаря проведенному анализу эффективности противоэпилептических препаратов намечен подход к лечению симптомов аутизма у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: дети; расстройства аутистического спектра; аутизм; эпилепсия; противоэпилептические препараты; когнитивные функции; поведенческие функции

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) являются распространенной психоневрологической патологией в детском возрасте. Они характеризуются ограничением интересов, аномальным сенсорным восприятием, стереотипным поведением и нарушением социального взаимодействия [1–3]. РАС включают разнообразную группу патологических состояний, среди которых ранний детский аутизм, синдромы Ретта, Аспергера и др. [4].

В настоящее время патогенетически обоснованная медикаментозная терапия РАС представлена психо-

тропными лекарственными средствами. Однако эти препараты обладают выраженным модифицирующим действием на работу клеток головного мозга. Целесообразность их назначения у пациентов с РАС в детском возрасте в связи с онтогенетическими особенностями незрелой центральной нервной системы (ЦНС) весьма сомнительна. Существует широкий спектр психосоциальных, поведенческих и образовательных программ, которые направлены на коррекцию симптомов данного заболевания [5–8]. Однако эти программы не могут полностью устранить все психические и поведенческие нарушения. Кроме того, они не влияют на сопутству-

ющие заболевания психоневрологического профиля у пациентов с РАС.

Одним из часто встречающихся коморбидных нарушений при РАС является их сочетание с эпилепсией, в том числе с субклиническими эпилептиформными нарушениями на электроэнцефалографии (ЭЭГ). В среднем у 30 % детей с РАС развивается судорожный синдром, тогда как распространенность эпилепсии в популяции детского населения составляет всего 1–2 %. В то же время аутистические симптомы выявляются примерно у 30 % пациентов с эпилепсией [9, 10]. Кроме клинически проявляющихся эпилептических приступов, у детей с РАС примерно в 60 % случаев регистрируются эпилептиформные изменения на ЭЭГ. Они ассоциированы с высоким риском развития судорог, а также поведенческими нарушениями и ухудшением познавательных функций [11, 12]. Высокая частота коморбидности этих заболеваний делает их более тяжелыми с точки зрения течения и прогноза. Это требует разработки оптимальных подходов к терапии, которые будут обладать одновременным воздействием на оба процесса, что минимизирует частоту нежелательных побочных явлений и снизит лекарственную нагрузку на организм. Для решения сложных вопросов о тактике ведения коморбидных пациентов необходима консолидация специалистов неврологического, психиатрического и нейрофизиологического профиля [1, 13, 14].

Литературные данные по изучению коморбидности РАС и эпилепсии в детском возрасте указывают на сходные предпосылки к их развитию, что может служить косвенным свидетельством единой этиологии и патогенеза. Это незрелость нервной системы, генетическая предрасположенность, нарушение процессов нейротрансмиссии и синаптической передачи, воспалительные и иммунные процессы в ЦНС, а также общность некоторых когнитивных и поведенческих нарушений [15]. Сходство патогенетических механизмов является основой для разработки единого терапевтического подхода к этим двум заболеваниям. С этих позиций перспективным представляется использование противоэпилептических препаратов (ПЭП). Кроме основного действия — купирования приступов и нормализации ЭЭГ, у таких пациентов ПЭП эффективны в плане улучшения коммуникативных навыков и поведения [16, 17].

В последние десятилетия проведен ряд исследований по оценке влияния ПЭП при эпилептических приступах (и субклинических эпилептиформных разрядах на ЭЭГ) на когнитивные и поведенческие функции у детей с РАС [13, 16–19]. По данным этих авторов, такие ПЭП, как вальпроат натрия, леветирацетам, ламотриджин и другие, способны ликвидировать приступы и значительно улучшить параметры ЭЭГ. Одновременно отмечается снижение раздражительности и импульсивности. Все это в целом помогает контролировать другие эмоциональные расстройства у коморбидных пациентов. Подавление аффективных симптомов, в свою очередь, опосредованно приводит к улучшению когнитивных функций, что благоприятно сказывается

на социальной адаптации. Однако отечественные и зарубежные публикации на эту тему отличаются малочисленностью, нечеткостью алгоритма определения результатов лечения и отсутствием убедительных данных в отношении влияния на психические и социальные функции. Проведенные отечественными и зарубежными авторами исследования заслуживают внимания, но вопрос нуждается в более детальном изучении влияния ПЭП на неврологическую и психиатрическую семиотику коморбидных пациентов с целью улучшения прогноза по их социализации.

Диагностика РАС носит в некоторой степени субъективный характер. Она основывается на комплексном динамическом наблюдении невролога, нейропсихолога, психиатра, логопеда и заключительной оценке экспертно-реабилитационной комиссии [19, 21].

Ведущими специалистами для детей с РАС являются психиатр и невролог. В их задачи входит детальное изучение анамнестических сведений, оценка неврологического и психического статуса, диагностика когнитивных и эмоциональных нарушений, а также оценка дополнительных инструментальных методов исследования. С учетом частой коморбидности РАС с эпилепсией необходимо контролировать биоэлектрическую активность головного мозга с помощью ЭЭГ. Важно учитывать эпилептиформные пароксизмальные нарушения в виде классических (острые волны, пик-волна, полипики) и возрастзависимых паттернов (доброкачественные фокальные эпилептиформные паттерны детства (ДФЭПД)), а также частотную и амплитудную характеристику фоновой активности [22].

Одним из основных специалистов является также логопед-дефектолог, который выявляет патологию функции речи. Дополнительные сведения можно получить при помощи нейропсихологического обследования, которое основано на оценке анамнестических сведений об особенностях становления поведенческой, коммуникативной, социальной и личной сфер жизнедеятельности ребенка. По показаниям проводится тестирование интеллектуального потенциала по методике Векслера.

Экспертно-реабилитационная комиссия проводит завершающий этап диагностики пациентов с РАС. Целью ее работы является установление функциональных классов по ведущим критериям жизнедеятельности (способность к самообслуживанию, ориентации, контролю за своим поведением, общению, ведущей возрастной деятельности, обучению) и степени утраты здоровья. Полученное экспертное заключение служит основой решения социальных вопросов и разработки индивидуальной программы реабилитации пациента.

Благодаря такому комплексному обследованию пациентов становится возможным сопоставление выявленных клинико-анамнестических и инструментально-диагностических данных с тремя основными классическими симптомами РАС: стереотипным поведением, расстройством коммуникации и нарушением социального взаимодействия.

Стереотипное поведение у пациентов с РАС характеризуется повторяющимися механическими движениями, выраженной приверженностью к специфическим ритуалам, деятельностью по ограниченным видам интересов.

Расстройство коммуникации проявляется прежде всего в отставании или полном отсутствии развития функции речи. При этом у пациентов с РАС отсутствуют попытки компенсации речевых нарушений через использование жеста или мимики как альтернативной модели взаимодействия. Кроме того, им свойственна относительная неспособность инициировать или поддерживать разговор, а также идиосинкразическое использование слов или предложений.

Нарушение социального взаимодействия заключается в следующем: неспособность адекватно использовать выражение лица и жесты тела; отсутствие социально-эмоциональной взаимности (общей деятельности, взаимного обмена достижениями, интересами и эмоциями); слабая интеграция и модуляция социального и коммуникативного поведения. Оценка социальной функции помогает установить функциональные классы таких критериев жизнедеятельности, как способность к общению и ведущей возрастной деятельности.

Кроме основных симптомов, выявляются сопутствующие нарушения психоневрологического и социального статуса. У пациентов с РАС может определяться микроорганическая симптоматика, которая обусловлена преимущественно дисфункцией мозжечка и его связей с другими образованиями. Она проявляется нарушением мышечного тонуса в виде дистонического синдрома. Последний характеризуется эйтонией с тенденцией к гипотонии в спокойном состоянии и резким развитием мышечной ригидности при возбуждении. Определяются расстройства координации в легкой или умеренной степени. Могут регистрироваться симптомы поражения глазодвигательных нервов в виде легкого нистагма и нестойкого косоглазия, асимметрии сухожильно-перистальных рефлексов и положительные патологические знаки. Другие очаговые неврологические симптомы встречаются редко. У подавляющего большинства отмечается функциональная психиатрическая и психологическая патология — синдром повышенной возбудимости, гиперактивность, дефицит внимания, дистимии, аномалии сенсорного восприятия, агрессивность и расстройства сна.

В настоящее время нет четкого алгоритма исследования и достоверной оценки применения ПЭП у детей с РАС. Наиболее оптимальным, с нашей точки зрения, является определение влияния этих препаратов на основные и дополнительные симптомы у коморбидных пациентов.

Наше исследование направлено на изучение влияния ПЭП главным образом на отдельную неврологическую и психиатрическую патологию (то есть конкретные составляющие РАС), а не на эпилептические приступы. Наш подход отличается от описанных в литературе тем, что мы использовали систематизированный анализ клинических и электроэнцефалогра-

фических данных. Особое внимание при этом уделено оценке когнитивных, поведенческих и социальных функций.

Цель исследования: изучить эффективность применения ПЭП у детей с РАС в сочетании с эпилепсией (или субклиническими эпилептиформными изменениями на ЭЭГ) и установить степень их влияния на неврологические, психические и социальные функции путем сопоставления основных клинико-anamnestических, экспертно-реабилитационных и электроэнцефалографических данных.

Материалы и методы

Нами проведено когортное ретроспективное изучение медицинской документации пациентов детского возраста с РАС в сочетании с эпилептическими нарушениями (или эпилептиформной активностью по данным ЭЭГ-обследования). Диагноз РАС и пароксизмальных нарушений эпилептического генеза устанавливался в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (F84.0, F84.1, F84.2, F84.5 и G40 либо R56.8 соответственно). Исследование проводилось на базе УЗ «Городской клинический детский психиатрический диспансер» г. Минска. Все пациенты получали терапию ПЭП. Всего изучено 27 историй болезни пациентов, возраст которых составлял от 3 до 15 лет (средний возраст — 7 лет 5 месяцев \pm 28,7 месяца). Среди этих пациентов у 48 % (n = 13) был установлен диагноз эпилепсии, у 37 % (n = 10) — пароксизмальные состояния эпилептического генеза и у 15 % (n = 4) — субклинические эпилептиформные изменения по результатам ЭЭГ без задокументированных клинических эпилептических приступов. Всем пациентам была назначена монотерапия в среднетерапевтических дозах одним из нижеперечисленных ПЭП продолжительностью не менее 1 года. Из 27 пациентов 56 % (n = 15) получили препараты вальпроевой кислоты, 26 % (n = 7) — топирамат, 7 % (n = 2) — карбамазепин/окскарбазепин, 4 % (n = 1) — леветирacetам, 4 % (n = 1) — клоназепам и 4 % (n = 1) — ламотриджин. В течение всего срока лечения пациенты регулярно осматривались неврологом, логопедом, психологом и реабилитологом. Динамическое ЭЭГ-обследование было проведено не менее трех раз: до назначения ПЭП, через 3–6 месяцев и через 1 год от начала их применения. Побочных эффектов от принимаемого лечения ни у одного из пациентов зарегистрировано не было.

Результаты

Из 23 пациентов с клинически зарегистрированными приступами у 78 % (n = 18) удалось достичь медикаментозной ремиссии, у 13 % (n = 3) число приступов уменьшилось более чем на 50 %, у 9 % (n = 2) терапия не дала положительных результатов.

Мы провели анализ четырех основных показателей изучаемой когорты коморбидных пациентов до и после лечения ПЭП: 1) клинико-anamnestических, 2) логопедических, 3) экспертно-реабилитационных и 4) электроэнцефалографических.

Оценка клинко-анамнестических данных представляла собой изучение неврологического и психического статуса, определение наличия моторных и сенсорных стереотипных актов и аномалий сенсорного восприятия, выявление нарушений сна. Логопедический осмотр был направлен на выявление нарушений речевой функции. Экспертно-реабилитационные показатели касались определения степени утраты здоровья на основании установления функциональных классов основных критериев жизнедеятельности. Среди электроэнцефалографических показателей обращали внимание на характер эпилептиформных нарушений, а также определение вида изменений фоновой биоэлектрической активности головного мозга.

Результаты, полученные при оценке клинко-анамнестических данных пациентов детского возраста с сочетанием эпилепсии (или эпилептиформных разрядов на ЭЭГ) и РАС в динамике лечения ПЭП, приведены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, после лечения ПЭП у пациентов достоверно улучшался неврологический статус (нормализовался мышечный тонус и координация), снижалось количество моторных стереотипий, уровня агрессии и аномалий сенсорного

восприятия, а также произошла нормализация функции сна.

Оценка речевого развития по данным логопедического осмотра при лечении ПЭП пациентов детского возраста при коморбидности РАС и эпилепсии (или субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ) представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, при логопедическом обследовании у пациентов после лечения ПЭП было отмечено достоверно значимое улучшение уровня речевого развития в повышении его уровня.

Динамика оценки ЭЭГ-параметров у пациентов детского возраста с сочетанием РАС и эпилепсии (или субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ) представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, после лечения ПЭП отмечалась статистически значимая элиминация эпилептиформной активности как классических паттернов, так и возрастзависимых ДФЭПД. Кроме того, наблюдалось достоверное увеличение числа пациентов с нормальной фоновой активностью.

Результаты, полученные при оценке экспертно-реабилитационных параметров у пациентов детского

Таблица 1. Динамика клинко-анамнестических данных пациентов в результате лечения ПЭП, n (%)

Клинко-анамнестические параметры	Наличие симптомов до назначения ПЭП (n = 27)	Наличие симптомов после 12 месяцев приема ПЭП (n = 27)	χ^2 , p
Снижение мышечной силы	8 (29,6)	6 (22,2)	$\chi^2 = 0,39$, p = 0,535
Мышечная дистония	24 (88,9)	13 (48,1)	$\chi^2 = 10,4$, p = 0,002
Нарушение координаторной функции легкой и умеренной степени	25 (92,6)	16 (59,3)	$\chi^2 = 8,2$, p = 0,005
Нарушения поверхностной чувствительности	5 (18,5)	6 (22,2)	$\chi^2 = 0,11$, p = 0,736
Изменение вегетативного статуса (выраженная симпатикотония или ваготония)	13 (48,1)	11 (40,7)	$\chi^2 = 0,30$, p = 0,584
Моторные стереотипные акты	25 (92,6)	11 (40,7)	$\chi^2 = 16,3$, p < 0,001
Сенсорные стереотипные акты	18 (66,7)	12 (44,4)	$\chi^2 = 2,70$, p = 0,101
Синдром гиперактивности	25 (92,6)	20 (74,1)	$\chi^2 = 3,33$, p = 0,068
Синдром дефицита внимания	23 (85,2)	19 (70,4)	$\chi^2 = 1,71$, p = 0,191
Агрессия к окружающим, аутоагрессия	18 (66,7)	9 (33,3)	$\chi^2 = 6,0$, p = 0,015
Наличие сенсорных особенностей: тактильных, зрительных, обонятельных, звуковых, вкусовых	25 (92,6)	14 (51,8)	$\chi^2 = 11,2$, p < 0,001
Фобии	16 (59,3)	12 (44,4)	$\chi^2 = 0,19$, p = 0,276
Нарушение цикла «сон — бодрствование»	20 (74,1)	7 (25,9)	$\chi^2 = 12,5$, p < 0,001

Таблица 2. Динамика логопедического статуса пациентов до и после лечения ПЭП, n (%)

Логопедический статус	До назначения ПЭП (n = 27)	После 12 месяцев приема ПЭП (n = 27)	χ^2 , p
1-й уровень речевого развития	14 (51,8)	4 (14,8)	$\chi^2 = 8,54$, p = 0,014
2-й уровень речевого развития	10 (37)	16 (59,3)	
3-й уровень речевого развития	3 (11,1)	7 (25,9)	

возраста с сочетанием РАС и эпилепсии (или субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ) при назначении им ПЭП, представлены в табл. 4.

Как видно из приведенных данных, было зарегистрировано достоверное улучшение только одного из функциональных классов основных критериев жизнедеятельности — способности к общению.

Обсуждение

Анализ нашего предварительного материала, представленный в виде таблиц, позволяет нам отметить, что применение ПЭП у пациентов с коморбидностью эпилепсии (или субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ) и РАС выявило достоверно значимое улучшение наиболее важных критериев неврологического и психического статусов.

Одним из главных показателей для изучаемой группы пациентов является значительное (более чем в 2 раза) уменьшение числа пациентов с моторными стереотипными актами. Без статистической достоверности была отмечена ликвидация более сложных сенсорных стереотипных актов примерно у 1/3 пациентов. Повторяющиеся механические движения у детей с РАС — одно из основных поведенческих отклонений, препятствующих их нахождению в обществе и социальной среде. При ликвидации этой разновидности пато-

логической избыточности двигательного акта у них является возможность обучения более разнообразному и социально-адаптированному поведению.

Отмечалось также улучшение неврологического статуса в виде нормализации мышечного тонуса и координаторной функции. Это можно считать проявлением нормализации процессов нейротрансмиссии в проводящих путях экстрапирамидных структур головного мозга под влиянием ПЭП. Более адекватные процессы возбуждения и торможения в созревающей ЦНС, возможно, будут способствовать более правильному становлению и развитию высших психических функций: памяти, внимания, мышления, речи и др. Влияния ПЭП на мышечную силу, поверхностную чувствительность и нарушения вегетативного статуса у пациентов нами не наблюдалось.

Снижение уровня агрессии и аномалий сенсорного восприятия отражает положительное влияние ПЭП на дополнительные симптомы РАС. Эти нарушения препятствуют их социализации и возможности интеграции в общество. Нормализация цикла «сон — бодрствование», которая отмечалась в нашем исследовании примерно у 2/3 пациентов, оказывает благотворное влияние на психоэмоциональный статус, что косвенно может сказываться на улучшении настроения, поведении и способности к обучению.

Таблица 3. Параметры ЭЭГ пациентов до и после лечения ПЭП, n (%)

Данные электроэнцефалографического исследования	Наличие паттернов до назначения ПЭП (n = 27)	Наличие паттернов после 12 месяцев приема ПЭП (n = 27)	χ^2 , p
Эпилептиформная активность на ЭЭГ			
Полиспайки, спайки, комплексы «острая — медленная волна»	10 (37)	3 (11,1)	$\chi^2 = 4,96$, p = 0,026
Доброкачественные фокальные эпилептиформные комплексы детства	13 (48,1)	3 (11,1)	$\chi^2 = 8,8$, p = 0,003
Фоновая активность на ЭЭГ			
Норма	8 (29,6)	19 (70,4)	$\chi^2 = 8,96$, p = 0,003
Преобладание медленноволновой тета- и дельта-активности	4 (14,8)	1 (3,7)	$\chi^2 = 1,98$, p = 0,160
Низкоамплитудная активность	3 (11,1)	1 (3,7)	$\chi^2 = 1,08$, p = 0,299
Гиперсинхронная активность	2 (7,4)	1 (3,7)	$\chi^2 = 0,353$, p = 0,553
Очаговые изменения неэпилептического характера	10 (37)	5 (18,5)	$\chi^2 = 2,31$, p = 0,129

Эффективность этих препаратов в отношении синдромов гиперактивности и дефицита внимания, равно как и наличия различных фобий в нашем исследовании была незначительной. Однако важно, что отрицательного влияния ПЭП на эти симптомы не оказывали.

Функция речи и способность к коммуникации посредством участия второй сигнальной системы являются одной из наиболее труднокурабельных проблем у детей с РАС. Обнаруженное нами достоверно значимое положительное влияние ПЭП на уровень речевого развития может способствовать значительному росту их уровня социализации.

Кроме того, по данным нейропсихологического тестирования по методике Векслера в нашем исследовании после лечения ПЭП у пациентов были выявлены более высокие показатели общего интеллектуального потенциала (ОИП). Средний балл ОИП по данным обследования 14 пациентов до лечения составил 53,7 ±

1,9, после лечения — 68,9 ± 3,1 (t-критерий Стьюдента = 6,823, p = 0,000018). Повышение этого показателя под влиянием предлагаемой медикаментозной терапии несомненно увеличит возможности пациентов с РАС для получения общего и среднего образования, так как он считается основополагающим для определения их учебного маршрута.

Положительное влияние ПЭП на эпилептиформные ЭЭГ-изменения объясняется прямым механизмом их действия на процессы возбуждения в ЦНС. Опосредованно это приводит к нормализации биоэлектрической активности головного мозга, а соответственно, и к возможности более правильного функционирования процессов нейротрансмиссии и нейромодуляции. Это может способствовать улучшению когнитивных и поведенческих функций у пациентов детского возраста с РАС. В пользу этого свидетельствует и увеличение после лечения числа пациентов с нормальной фоновой активностью на ЭЭГ. Положи-

Таблица 4. Динамика экспертно-реабилитационных параметров пациентов до и после лечения ПЭП, n (%)

Экспертно-реабилитационная характеристика пациентов	Экспертно-реабилитационный показатель до назначения ПЭП (n = 27)	Экспертно-реабилитационный показатель после 12 месяцев приема ПЭП (n = 27)	χ^2 , p
Степень утраты здоровья (СУЗ)*			
4-я степень	4 (14,8)	4 (14,8)	$\chi^2 = 1,08$, p = 0,585
3-я степень	19 (70,4)	16 (59,3)	
2-я степень	4 (14,8)	7 (25,9)	
Способность к самообслуживанию**			
Функциональный класс 4	4 (14,8)	4 (14,8)	$\chi^2 = 1,08$, p = 0,585
Функциональный класс 3	19 (70,4)	16 (59,3)	
Функциональный класс 2	4 (14,8)	7 (25,9)	
Способность к ориентации**			
Функциональный класс 4	4 (14,8)	4 (14,8)	$\chi^2 = 4,06$, p = 0,585
Функциональный класс 3	20 (74,1)	14 (51,8)	
Функциональный класс 2	3 (11,1)	9 (33,3)	
Способность к общению**			
Функциональный класс 4	4 (14,8)	4 (14,8)	$\chi^2 = 7,20$, p = 0,132
Функциональный класс 3	21 (77,8)	13 (48,1)	
Функциональный класс 2	2 (7,4)	10 (37)	
Способность к ведущей возрастной деятельности**			
Функциональный класс 4	4 (14,8)	4 (14,8)	$\chi^2 = 1,08$, p = 0,585
Функциональный класс 3	19 (70,4)	16 (59,3)	
Функциональный класс 2	4 (14,8)	7 (25,9)	

Примечания: * — комплексный показатель, который формируется посредством суммации функциональных классов основных критериев жизнедеятельности; ** — при комплексной оценке различных показателей, характеризующих нарушение основных категорий (критериев) жизнедеятельности человека, выделяют пять функциональных классов (ФК) их выраженности (в процентах): ФК 0 — характеризует отсутствие нарушения жизнедеятельности (0 %); ФК 1 — легкое нарушение (от 1 до 25 %); ФК 2 — умеренно выраженное нарушение (от 26 до 50 %); ФК 3 — выраженное нарушение (от 51 до 75 %); ФК 4 — резко выраженное нарушение (от 76 до 100 %).

тельное влияние ПЭП на грубые нарушения фоновой активности в нашем исследовании отмечалось лишь в единичных случаях.

Назначение ПЭП не оказало статистически значимого влияния на степень тяжести утраты здоровья (за период исследования по данным медико-социальной экспертизы только у трех пациентов СУЗ снизилась с 3-й до 2-й), а также на большинство функциональных классов основных критериев жизнедеятельности. Достоверное улучшение показателя способности к общению несомненно является обнадеживающим, так как этот критерий является одним из главных параметров социальной функции у пациентов с РАС.

Наши результаты подтверждают эффективность применения ПЭП при коморбидности РАС с эпилепсией (или субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ). Эта эффективность касается не только приступов и биоэлектрической активности коры головного мозга, но и параллельно коррекции неврологического, психического и социального статусов. Полученные данные служат косвенным подтверждением возможных общих механизмов формирования эпилепсии и РАС. Это позволяет нам считать, что ПЭП могут быть использованы для более длительного лечения этих заболеваний не только с целью купирования эпилептической активности, но и для нормализации других клинических показателей.

Выводы

1. Высокая частота коморбидности эпилепсии (или субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ) и РАС, а также сходные неврологические, психические и социальные нарушения косвенно свидетельствуют об общности патогенетических механизмов этих заболеваний. Это обуславливает целесообразность общих подходов к их медикаментозной терапии.

2. Оптимальными с позиции воздействия на общие звенья патогенеза эпилепсии и РАС и минимизации лекарственной нагрузки на организм являются препараты противосудорожного действия. Помимо влияния на эпилептические приступы, они также могут служить адекватной альтернативой психотропным лекарственным средствам для коррекции основных и дополнительных симптомов РАС.

3. В отечественной литературе сообщения по лечению ПЭП коморбидности эпилепсии и РАС носят единичный характер. Литературные сведения нами получены преимущественно из зарубежных источников. Однако и в них мы не нашли четкого алгоритма определения эффективности лечения и убедительных доказательств влияния этих препаратов на социальные функции пациентов. Наш подход отличается тем, что мы использовали систематизированный анализ клинических и электроэнцефалографических данных и сопоставление нарушений когнитивных, поведенческих и социальных функций с конкретными симптомами РАС.

4. В результате проведенного исследования выявлено улучшение неврологического и психического статус-

са под влиянием терапии ПЭП. Статистически достоверно установлены нормализация мышечного тонуса и координаторной функции, уменьшение моторных стереотипных актов, снижение аномалий сенсорного восприятия. Отмечено улучшение речевой функции и способности к общению, снижение уровня агрессии, повышение интеллектуального потенциала, нормализация сна.

5. Улучшения когнитивных, поведенческих и социальных функций под влиянием ПЭП параллельно с нормализацией неврологического статуса, а также исчезновением эпилептических приступов и патологической активности на ЭЭГ косвенно подтверждают общий патогенез развития эпилепсии и РАС.

6. Полученные нами данные в отношении положительного эффекта ПЭП у детей с сочетанием эпилепсии и РАС являются предпосылкой нового подхода к коррекции аутистических симптомов у детей, что будет способствовать повышению их социализации и качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Вклад авторов в подготовку статьи: Кудлач А.И., Шалькевич Л.В., Литвинова О.С. — концепция и дизайн исследования; Кудлач А.И., Литвинова О.С. — сбор информации и обработка материала; Кудлач А.И. — статистическая обработка данных, написание текста; Кудлач А.И., Шалькевич Л.В. — редактирование текста.

Список литературы

1. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th ed. — Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
2. Harstad E.B., Fogler J., Sideridis G., Weas S., Mauras C., Barabesi W.J. *Comparing diagnostic outcomes of autism spectrum disorder using DSM-IV-TR and DSM-5 criteria* / E.B. Harstad // *J. Autism Dev. Disord.* — 2015. — № 45(5). — P. 1437-1450.
3. Levy F. *Child and adolescent changes to DSM-5* / F. Levy // *Asian J. Psychiatr.* — 2014. — № 11. — P. 87-92.
4. Charman T., Loucas T., Pickles A., Simonoff E., Chandler S., Meldrum D., Baird G. *Autistic symptomatology and language ability in autism spectrum disorder and specific language impairment* / T. Charman // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* — 2008. — № 49. — P. 1184-1192.
5. Bishop-Fitzpatrick L., Minshew N.J., Eack S.M. *A systematic review of psychosocial interventions for adults with autism spectrum disorders* / L. Bishop-Fitzpatrick // *J. Autism Dev. Disord.* — 2013. — № 43(3). — P. 687.
6. Seida J.K., Ospina M.B., Karkhaneh M., Hartling L., Smith V., Clark B. *Systematic reviews of psychosocial interventions for autism: an umbrella review* / J.K. Seida // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2009. — № 51(2). — P. 95.
7. Kreslins A., Robertson A.E., Melville C. *The effectiveness of psychosocial interventions for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis* /

- A. Kreslins // *Child. Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* — 2015. — № 9(1). — P. 22.
8. Parsons L., Cordier R., Munro N., Joosten A., Speyer R. A systematic review of pragmatic language interventions for children with autism spectrum disorder / L. Parsons // *PLoS One.* — 2017. — № 12(4). — P. e0172242.
9. Spence S.J., Schneider M.T. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders / S.J. Spence // *Pediatr. Res.* — 2009. — № 65(6). — P. 599-606.
10. Viscidi E.W., Triche E.W., Pescosolido M.F., McLean R.L., Joseph R.M., Spence S.J. et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy / E.W. Viscidi // *PLoS One.* — 2013. — № 8. — P. e67797.
11. Kavros P.M., Clarke T., Strug L.J., Halperin J.M., Dorta N.J., Pal D.K. Attention impairment in rolandic epilepsy: systematic review / P.M. Kavros // *Epilepsia.* — 2008. — № 49(9). — P. 1570-1580.
12. Nicolai J., Aldenkamp A.P., Arends J., Weber J.W., Vles J.S. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes / J. Nicolai // *Epilepsy Behav.* — 2006. — № 8(1). — P. 56-70.
13. Hughes J.R. A review of recent reports on autism: 1000 studies published in 2007 / J.R. Hughes // *Epilepsy Behav.* — 2008. — № 13(3). — P. 425-37.
14. Trevathan E. Seizures and epilepsy among children with language regression and autistic spectrum disorders / E. Trevathan // *J. Child. Neurol.* — 2004. — № 19(1). — P. 49-57.
15. Tuchman R. Autism and social cognition in epilepsy: implications for comprehensive epilepsy care / R. Tuchman // *Curr. Opin Neurol.* — 2013. — № 26. — P. 214-218.
16. Binnie C.D. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children / C.D. Binnie // *Brain Dev.* — 1993. — № 15(1). — P. 23-30.
17. Hollander E., Dolgoff-Kaspar R., Cartwright C., Rawitt R., Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders / E. Hollander // *J. Clin. Psychiatry.* — 2001. — № 62(7). — P. 530-534.
18. Hartley-McAndrew M., Weinstock A. Autism spectrum disorder: correlation between aberrant behaviors, EEG abnormalities and seizures / M. Hartley-McAndrew // *Neurol. Int.* — 2010. — № 2(1). — P. e10.
19. Sansa G., Carlson C., Doyle W., Weiner H.L., Bluvstein J., Barr W. et al. Medically refractory epilepsy in autism / G. Sansa // *Epilepsia.* — 2011. — № 52. — P. 1071-1075.
20. Психиатрия детского и подросткового возраста / Под ред. К. Гиллберга, Л. Хеллгрена. Рус. изд. под общ. ред. П.И. Судорова; Пер. со швед. — М.: ГОЭТАР-МЕД, 2004. — 544 с.
21. Aman M.G. Management of hyperactivity and other acting-out problems in patients with autism spectrum disorder / M.G. Aman // *Semin. Pediatr. Neurol.* — 2004. — № 11. — P. 225-228.
22. Kanemura H., Sano F., Tando T., Sugita K., Aihara M. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? / H. Kanemura // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2013. — № 17(3). — P. 232-237.

Получено 20.07.2018 ■

Кудлач А.І.¹, Шалькевич Л.В.¹, Литвинова О.С.²

¹ДЗО «Білоруська медична академія післядипломної освіти», м. Мінськ, Республіка Білорусь

²УЗ «Міський клінічний дитячий психіатричний диспансер», м. Мінськ, Республіка Білорусь

Використання протиепілептичних лікарських засобів у дітей з коморбідністю епілепсії і розладів аутистичного спектра

Резюме. Актуальність. У статті розглядаються питання застосування протиепілептичних препаратів у лікуванні пацієнтів дитячого віку з коморбідністю розладів аутистичного спектра і епілепсії (або субклінічних епілептиформних розрядів на електроенцефалографії). **Матеріали та методи.** Використовується оригінальний підхід до вивчення результатів призначення антиконвульсантів у даної групи пацієнтів, заснований на зіставленні клініко-анамнестичних і електроенцефалографічних параметрів з основними і додатковими симптомами розладів аутистичного спектра. **Результати.** Виявлено ефективність протиепілептичних препаратів щодо корекції неврологічного і психічного статусу-

су. Статистично вірогідно встановлено нормалізацію м'язового тону і координаторної функції, зменшення моторних стереотипних актів, зниження аномалій сенсорного сприйняття, а також поліпшення мовної функції і здатності до спілкування, зниження рівня агресії, підвищення інтелектуального потенціалу, нормалізацію сну. **Висновки.** Завдяки проведеному аналізу ефективності протиепілептичних препаратів намічений підхід до лікування симптомів аутизму у коморбідних пацієнтів.

Ключові слова: діти; розлади аутистичного спектра; аутизм; епілепсія; протиепілептичні препарати; когнітивні функції; поведінкові функції

A.I. Kudlatch¹, L.V. Shalkevich¹, O.S. Litvinova²

¹Belorussian State Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

²City Clinical Child Psychiatric Clinic, Minsk, Belarus

Antiepileptic drugs therapy in children with comorbidity of epilepsy and autism spectrum disorders

Abstract. Background. The article discusses the use of antiepileptic drugs in children with comorbidity of autistic spectrum disorders and epilepsy (or subclinical epileptiform discharges on the electroencephalogram). **Materials and methods.** To study the results of antiepileptic drugs prescription in this group of patients an original approach is used. It is based on the comparison of anamnestic, clinical and electroencephalographic data with the main and additional symptoms of autism spectrum disorders. **Results.** The efficacy of antiepileptic drugs for correction of neurological and mental state has been revealed. The

normalization of muscle tone and coordination, reduction of motor stereotyped movements and sensory perception abnormalities, as well as improvement of speech and ability to communicate, decrease of aggression level, increase of intelligence quotient, and normalization of sleep were statistically established. **Conclusions.** Due to the analysis of antiepileptic drugs effectiveness, an approach to the treatment of autistic symptoms in comorbid patients is planned.

Keywords: children; autism spectrum disorders; autism; epilepsy; antiepileptic drugs; cognitive functions; behavioral functions