

УДК 159.973+616.853-07+085.2/3

*І. А. Марценковський*

**ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ПРЕПАРАТИ ТА ІНШІ ЗАСОБИ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЙ  
У ДІТЕЙ З РОЗЛАДАМИ СПЕКТРА АУТИЗМУ**

*И. А. Марценковский*

**ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ДРУГИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИЙ  
У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ СПЕКТРА АУТИЗМА**

*I. A. Martsenkovsky*

**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EPILEPSY IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS**

Епілепсії діагностуються у 11—25 % хворих з розладами спектра аутизму (РСА). Специфічні для епілепсії зміни на ЕЕГ спостерігаються у 20—39% пацієнтів з аутизмом. Епілептичний процес може передувати першазивним порушенням розвитку в рамках аутистичного епілептиформного регресу. Перебіг РСА може ускладнюватися епілептичними нападами, епілепсії і РСА можуть бути проявами єдиного патологічного процесу, що приводить до порушення розвитку мозку.

Метою дослідження було виявлення найбільш ефективних і безпечних протиепілептичних препаратів та інших способів лікування епілепсій при РСА у дітей.

Рандомізовано 1535 дітей. Усі протиепілептичні препарати (ПЕП) продемонстрували позитивний вплив на судомні напади та негативний вплив на симптоми РСА. Вальпроати, ламотригін, леветирацетам і етосуксимід продемонстрували широкий спектр активності щодо епілептичних пароксизмів і прийнятний рівень побічних ефектів. Деякі традиційні методи лікування епілепсій, які не належать до ПЕП, зокрема кетогенна дієта, позитивно впливають як на судомні, так і на деякі аутистичні прояви. Безглютенова і безказеїнова дієти позитивно впливають на перебіг РСА, але істотно не впливають на епілептичні напади.

**Ключові слова:** протиепілептичні препарати, безглютенова дієта, безказеїнова дієта, розлади спектра аутизму, епілепсії, аутистичний епілептиформний регрес, епілептичні напади

Эпилепсии диагностируются у 11—25 % больных с расстройствами спектра аутизма (РСА). Специфичные для эпилепсии изменения на ЭЭГ наблюдаются у 20—39 % пациентов с аутизмом. Эпилептический процесс может предшествовать первазивным нарушениям развития в рамках аутистического эпилептиформного регресса. Течение РСА может осложняться эпилептическими припадками, эпилепсии и РСА могут быть проявлениями единого патологического процесса, приводящего к нарушению развития мозга.

Целью исследования было выявление наиболее эффективных и безопасных противосудорожных препаратов и других способов лечения эпилепсий при РСА у детей.

Рандомизировано 1535 детей. Все противосудорожные препараты (ПЭП) продемонстрировали положительное влияние на судорожные припадки и негативное влияние на симптомы РСА. Вальпроаты, ламотригин, леветирацетам и этосуксимид продемонстрировали широкий спектр активности в отношении эпилептических пароксизмов и приемлемый уровень побочных эффектов. Некоторые традиционные методы лечения эпилепсий, которые не относятся к ПЭП, в частности кетогенная диета, положительно влияют как на судороги, так и на некоторые аутистические проявления. Безглютеновая и безказеиновая диеты положительно влияют на течение РСА, но существенно не влияют на эпилептические припадки.

**Ключевые слова:** противосудорожные препараты, безглютеновая диета, безказеиновая диета, расстройства спектра аутизма, эпилепсии, аутистический эпилептиформный регресс, эпилептические припадки

Epilepsy is diagnosed in 11—25 % of patients with autism spectrum disorders (ASD). Specific for epilepsy EEG changes are observed in 20—39 % of patients with autism. Epileptic process may precede the pervasive developmental disorder in the framework the autistic epileptiform regression. ASD may be complicated by seizures. Epilepsy and ASD can be the manifestations of a single disease process leading to disruption of brain development.

The aim of the study was to identify the most effective and safe anti-epileptic drugs and other treatments for epilepsy in children with ASD.

Were randomized 1535 of children. All antiepileptic drugs (AED) have shown a positive effect on seizures and on ASD symptoms. Valproate, lamotrigine, levetiracetam and ethosuximide have shown a wide spectrum of activity against epileptic seizures and acceptable level of side effects. Some traditional methods of treatment of epilepsy that do not belong to the AED, such as the ketogenic diet, have positive effect both on seizures and some autistic manifestations. Gluten-free and casein free diet positively affect the ASD, but do not significantly affect the seizures.

**Key words:** antiepileptic drugs, gluten free diet, casein free diet, autism spectrum disorder, epilepsy, autistic epileptiform regression, seizures

Розлади спектра аутизму (РСА) характеризуються різними формами затримок та відхилень у розвитку соціальних, комунікативних та пізнавальних навичок, які виникають в перші роки життя, часто супроводжуються формуванням інтелектуальної недостатності, стереотипною повторюваною поведінкою та рухами, епілептичними нападами. Відповідно до МКХ-10, розрізняють синдром Канера, атипичний аутизм, синдром Аспергера, дезінтегративний розлад, інші розлади загального розвитку, зокрема синдром Ретта та гіперактивний розлад з розумовою відсталістю та стереотипними рухами — стани, які відрізняються за своєю перебігом, прогнозом та лікуванням.

Епілепсії є найпоширенішими при РСА захворюваннями. Вони діагностуються у 11—25 % хворих на аутизм, що значно перевищує поширеність в популяції. Від 10 % до 18 % дітей з РСА страждають на інфантильні спазми (синдром Веста) [1—3]. Специфічні епілептиформні порушення на ЕЕГ спостерігаються у 20—39 % осіб з аутизмом [4].

Фактори ризику епілепсії та аутизму виявлені, але причинно-наслідкові взаємовідносини коморбідності цих розладів суперечливі і вимагають подальших досліджень: епілептичний процес може передувати першазивним порушенням розвитку та формуванню аутистичної поведінки (autistic epileptiform regression); перебіг РСА може ускладнюватися епілептичними нападами, зокрема при застосуванні нейрометаболічних препаратів; епілепсії

та РСА можуть бути проявами єдиного патологічного процесу, результатом порушення нейророзвитку мозку.

За даними ЕЕГ у дітей з РСА часто реєструються вогнища епілептиформної та специфічної епілептичної активності, які корелюють з підвищеним ризиком виникнення епілептичних нападів в подальшому [4]. За даними інших досліджень, патологічні нейрофізіологічні феномени у осіб із РСА мають причинно-наслідковий взаємозв'язок з поведінковими та емоційно-вольовими порушеннями, які розглядаються як епілептичні пароксизми [6—11].

Дискусійним залишається питання щодо терапії у випадках подвійної діагностики аутизму та епілепсії.

РСА асоціюються з гіперзбудливістю кори головного мозку та недостатністю кортикальної інгібуючої системи головного мозку [12]. Це дозволяє припустити, що специфічні протиепілептичні препарати (ПЕП) можуть бути ефективними при лікуванні психічних розладів при РСА, зокрема емоційної нестабільності, дратівливості, рухової розгальмованості [13]. ПЕП, що стимулюють нейротрансмісію гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), можуть бути більш ефективним засобом лікування для осіб з РСА ніж блокатори глутаматергічної системи. Не пов'язані з антисудомною активністю тимоізолептичні ефекти деяких ПЕП можуть бути корисні при регуляції порушень настрою та рухової активності [14]. В той же час, при використанні ПЕП у хворих з РСА слід очікувати більшої частоти та тяжкості таких побічних ефектів, як погіршення уваги та пізнавальна активність [14—15]. Оскільки особи з РСА вже мають проблеми з увагою, настроєм і пізнавальною здатністю, призначення ним ПЕП, що мають такі побічні ефекти, може призвести до погіршення загального функціонального стану навіть при досягненні контролю над судомою. Погіршення уваги при аутизмі з тяжкими порушеннями активності та уваги може привести до тяжкої рухової розгальмованості, до польової поведінки та апрозекції включно.

Метою дослідження було визначення ПЕП та інших протиепілептичних засобів з кращою ефективністю та безпекою використання у дітей з РСА.

Вибірку склали діти, включені до реєстру хворих на РСА відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології.

Були рандомізовані 1535 дітей з РСА. Діагноз РСА встановлювали за результатами стандартної діагностичної процедури, що включала напівструктуроване інтерв'ю з батьками для скринінгу симптомів аутизму (Autism Diagnostic Interview Revised — ADI-R) та напівструктуроване оцінювання аутистичних форм поведінки дитини (Autism Diagnostic Observation Schedule — ADOS). Результати скринінгу доповнювалися перевіркою відповідності наявних клінічних ознак психічного розладу у дитини діагностичним критеріям МКХ-10.

Основну групу склали 733 дитини: 548 із судомними епілептичними нападами в анамнезі (підгрупа I<sub>A</sub>) та 185 із субклінічними станами (проявами специфічної епілептичної активності на ЕЕГ без судомних нападів в анамнезі) (підгрупа I<sub>B</sub>). До контрольної групи були відібрані 802 дитини з РСА без епілептичних пароксизмів в анамнезі та специфічної епілептичної активності на ЕЕГ (група II).

За допомогою спеціального опитувальника, розробленого співробітниками відділу, ми досліджували думку батьків про тяжкість, частоту пароксизмальних проявів, їх зв'язок з поведінковими та психічними порушеннями; про вплив ПЕП на розвиток дитини, її пізнавальні функції. Особливо документували пов'язані з лікуванням побічні

ефекти. Інформацію, отриману від батьків, доповнювали даними, отриманими з реєстру хворих відділу.

У 1200 включених до реєстру пацієнтів додатково оцінювали результати динамічного спостереження протягом понад 2 роки. За допомогою психоосвітнього профілю (Psychoeducational Profile Revised — PEP-R) оцінювали особливості психічного і моторного розвитку рандомізованих дітей: ментальний вік, актуальний рівень і зони найближчого розвитку для перцепції, наслідувальної діяльності, дрібної та великої моторики, зорово-моторної координації, пізнавальної діяльності і мови. Для оцінки соціального функціонування та адаптивної поведінки використовували шкалу соціальної реципрокності (Social Responsiveness Scale, Second Edition — SRS-2), контрольний список аномальної поведінки (Aberrant Behavior Checklist — ABC) і шкалу адаптивної поведінки Вінленд (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition — Vineland II). Для збирання соціально-демографічних даних, аналізу історії розвитку та захворювання дитини, сімейного анамнезу використовували сімейний опитувальник (Family Questionnaire — FQ) та напівструктуровану рейтингову шкалу для формалізованої оцінки клінічних проявів психічних розладів у дітей (Semi-Structured Clinical Examination Form — SCEF).

Як в основній, так і в контрольній групах переважали хлопчики (I<sub>A</sub> — 72,3 %, I<sub>B</sub> — 71,9 %, II — 71,4 %). Гендерні відмінності між групами були значущими. Діти в контрольній групі були статистично значимо молодшими — 7 років 6 місяців (середньоквадратичне відхилення  $S_t = 5$  років 4 місяці), ніж діти з епілептичними нападами — 11 років 5 місяців,  $S_t = 7$  років 8 місяців;  $t = 9,0$ ,  $p < 0,0001$ . Це може бути пояснено тим, що у значної частини рандомізованих пацієнтів основні ознаки РСА з'являються раніше, ніж епілептичні напади.

У 15,0 % дітей, включених в підгрупу I<sub>A</sub>, спостерігалася ремісія епілептичних нападів. У виборці дітей з РСА, у яких припинилися напади з судомою, середній вік маніфестації епілептичних пароксизмів становив 5 років 3 місяці ( $S_t = 5$  років 9 місяців), середній вік досягнення ремісії нападів — 8 років 6 місяців ( $S_t = 6$  років 2 місяці). Тривалість періоду, протягом якого у дитини спостерігалися судомні напади, становила 4 роки 2 місяці ( $S_t = 4$  роки 3 місяці).

У підгрупі I<sub>B</sub> у 15,1 % дітей спостерігалася редукція епілептичних та епілептиформних феноменів на ЕЕГ. У виборці дітей з редукцією субклінічних ознак епілептичного процесу стабілізація активності на ЕЕГ спостерігалася в віці від 6 до 12 років,  $S_t = 6$  років 8 місяців.

Не було встановлено статистично значущих розбіжностей між віком появи та редукції епілептичних нападів та субклінічних проявів епілептичного процесу у дітей, що були рандомізовані до I<sub>A</sub> та I<sub>B</sub> груп.

У дітей, у яких ремісії епілептичних нападів досягнуто не було, епілептичні пароксизми вперше з'явилися в молодшому віці (4 роки 10 місяців,  $S_t = 6,3$  роки 10 місяців). Розбіжності між вибірками виявилися статистично значущими ( $t = 4,70$ ,  $p < 0,001$ ).

З розподілу випадків епілепсії з судомними епілептичними нападами та епілептичними феноменів на ЕЕГ у дітей з розладами спектра аутизму (табл. 1) видно, що у більшості дітей, як із судомними епілептичними нападами, так і з субклінічними станами, були діагностовані дитячий аутизм (F84.0) та атиповий аутизм (F84.1). Ці розлади в групах I<sub>A</sub> та I<sub>B</sub> спостерігалися вірогідно частіше, ніж в контрольній групі. Випадки високофункціонального аутизму переважали у дітей контрольної групи.

Таблиця 1

**Розподіл випадків епілепсій з судомними епілептичними нападами та епілептичних феноменів на ЕЕГ у дітей з розладами спектра аутизму (%)**

Розлади спектра аутизму (F84.0 — F84.9)	Група II N = 802	Група I <sub>A</sub> N = 548	Група I <sub>B</sub> N = 185	P
Дитячий аутизм (F84.0)	26,4	31,8	35,7	$P_{(2/3, 2/4)}^{**}; P_{(3/4)}^{\#}$
Атиповий аутизм (F84.1)	35,4	41,2	44,3	$P_{(2/3, 2/4)}^{**}; P_{(3/4)}^{\#}$
Синдром Аспергера (F84.5)	17,0	6,8	3,8	$P_{(2/3)}^{*}; P_{(2/4)}^{**}; P_{(3/4)}^{\#}$
Інші розлади спектра аутизму	21,2	20,2	16,2	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$

*Примітка.* Тут і далі: Група II — діти з РСА без судомних епілептичних нападів та епілептичних феноменів на ЕЕГ; група I<sub>A</sub> — діти з РСА та судомними епілептичними нападами в анамнезі; група I<sub>B</sub> — діти з РСА без судомних епілептичних нападів в анамнезі, зі специфічними епілептичними феноменами на ЕЕГ. \* —  $P < 0,001$ ; \*\* —  $P < 0,001$ ; # —  $P > 0,001$

У таблиці 2 подано розподіл випадків епілепсій з судомними епілептичними нападами та епілептичних феноменів на ЕЕГ при різних варіантах клінічного перебігу розладів спектра аутизму у дітей.

Нами були виокремлені 4 варіанти клінічного перебігу РСА: 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 випадків епілепсій з судомними епілептичними нападами та епілептичних феноменів на ЕЕГ при різних варіантах клінічного перебігу розладів спектра аутизму у дітей (%)**

Варіанти клінічного перебігу РСА	Група II N = 802	Група I <sub>A</sub> N = 548	Група I <sub>B</sub> N = 185	P
З уповільненням загального розвитку	17,0	27,9	37,8	$P_{(2/3)}^{*}; P_{(2/4)}^{**}; P_{(3/4)}^{\#}$
З плато відставання у розвитку	7,0	4,0	7,7	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
З ранніми симптомами аутизму	42,0	41,2	36,8	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Без ранніх симптомів аутизму	34,0	26,9	17,7	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{**}; P_{(3/4)}^{*}$

З розподілу медичних розладів та станів, коморбідних з розладами спектра аутизму, в залежності від наявності чи відсутності судомних епілептичних нападів та епілептичних феноменів на ЕЕГ (табл. 3), звертає на себе увагу накопичення у дітей з РСА станів, зумовлених патологічним перебігом пологів, перинатальним органічним ушкодженням мозку (питомої ваги передчасних пологів, випадків церебрального паралічу, перцепторних сенсорних порушень, макроцефалії), розладів із дефіцитом уваги та гіперактивністю, дисбактеріозу, порушень сну (безсоння, апное).

В виборці дітей з латентними формами епілепсії спостерігається статистично значуще переважання поширеності випадків розумової відсталості в порівнянні, як із контрольною групою, так із групою з судомними епілептичними нападами. Для інших коморбідних медичних розладів та станів не встановлено різниці в поширеності між групами порівняння. Накопичення випадків розумової відсталості у дітей з РСА при коморбідній латентній епілепсії в порівнянні з коморбідними судомними епілепсіями може свідчити про їх асоціацію не стільки з органічним ураженням мозку при прогресуванні епілептичного процесу, скільки з накопиченням додаткових випадків безсудомних форм епілептичних енцефалопатій, що спричиняють психічну дезінтеграцію.

З отриманих даних про частоту використання (згідно з повідомленнями батьків і даними електронних баз даних) традиційних та нетрадиційних методів лікування у дітей з РСА (табл. 4) лікувальні заходи були поділені на традиційні та нетрадиційні. Серед традиційних лікувальних засобів були виокремлені категорії протиепілептич-

них препаратів та методів лікування, що не належать до ПЕП; серед нетрадиційних — застосування біологічно активних добавок, медикаментозного лікування препаратами, що не належать до ПЕП та спеціальних дієт. Усі лікарські засоби були ранжовані за загальною поширеністю застосування в межах кожної категорії лікування.

Таблиця 3

**Розподіл інших медичних розладів коморбідних з розладами спектра аутизму у дітей в залежності від наявності чи відсутності судомних епілептичних нападів та епілептичних феноменів на ЕЕГ**

Медичний діагноз коморбідного розладу (медичного стану)	Групи			P
	II	I <sub>A</sub>	I <sub>B</sub>	
Передчасні пологи	15,0	14,2	15,1	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Церебральний параліч	0,7	4,9	2,2	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Перцепторні порушення (розлад сенсорної інтеграції)	49,9	50,7	49,2	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Гіперкінетичний розлад	31,0	29,9	30,8	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Гіпотонія	23,9	20,1	25,9	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Розумова відсталість	20,0	6,9	34,1	$P_{(2/3)}^{**}; P_{(2/4)}^{**}; P_{(3/4)}^{*}$
Генетичне захворювання	6,0	4,0	6,5	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Захворювання нирок	1,9	2,0	2,2	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Серцево-судинне захворювання	1,9	2,0	2,2	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Макроцефалія	11,0	8,9	10,8	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Мікроцефалія	4,0	4,0	3,8	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Дисбактеріоз	16,0	12,0	16,2	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Безсоння	21,9	27,0	34,1	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$
Апное	9,0	8,0	9,2	$P_{(2/3)}^{\#}; P_{(2/4)}^{\#}; P_{(3/4)}^{\#}$

Застосування протиепілептичних препаратів та інших протиепілептичних засобів лікування у дітей з РСА в залежності від наявності чи відсутності судомних епілептичних нападів та епілептичних феноменів на ЕЕГ (%)

Засоби лікування	Діти з РСА (в цілому)	Контрольна група	Група І <sub>A</sub>	Група І <sub>B</sub>	P
<b>Протиепілептичні препарати:</b>					
Вальпроати	27,1	10,0	47,9	38,9	$P_{(3/4)}^{**}; P_{(3/5)}^{*}; P_{(4/5)}^{\#}$
Ламотригін	19,2	11,2	27,0	30,8	$P_{(3/4)}^{**}; P_{(3/5)}^{**}; P_{(4/5)}^{\#}$
Леветирацетам	11,6	2,0	25,9	10,8	$P_{(3/4)}^{**}; P_{(3/5)}^{**}; P_{(4/5)}^{*}$
Карбамазепін	10,8	1,0	24,1	14,1	$P_{(3/4)}^{**}; P_{(3/5)}^{**}; P_{(4/5)}^{*}$
Топірамат	9,5	0,4	23,5	7,6	$P_{(3/4)}^{**}; P_{(3/5)}^{**}; P_{(4/5)}^{**}$
Габапентін	6,3	7,0	0,9	8,1	$P_{(3/4)}^{*}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{*}$
Окскарбазепін	3,9	1,2	5,5	10,1	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{*}; P_{(4/5)}^{\#}$
Етосуксимід	0,3	0	0,9	0	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
Фенітоїн	1,3	0	3,6	0	$P_{(3/4)}^{*}; P_{(3/5)}^{*}; P_{(4/5)}^{*}$
Клоназепін	0,2	0	0,5	0	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
<b>Традиційні засоби лікування, що не належать до ПЕП:</b>					
Вітамін В <sub>6</sub>	21,5	27,1	15,1	20,0	$P_{(3/4)}^{*}; P_{(3/5)}^{*}; P_{(4/5)}^{\#}$
Стероїди	14,4	20,9	4,9	14,1	$P_{(3/4)}^{**}; P_{(3/5)}^{*}; P_{(4/5)}^{*}$
Кетогенна дієта	3,0	1,2	2,9	7,0	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{**}; P_{(4/5)}^{**};$
Імуноглобуліни	0,3	0	0,9	0	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
<b>Нетрадиційні засоби лікування</b>					
<b>Біологічно активні добавки:</b>					
Вітамін В <sub>12</sub>	23,5	32,0	19,5	25,4	$P_{(3/4)}^{*}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
Магнію сульфат	19,9	26,1	16,6	21,6	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
Коензим Q <sub>10</sub>	13,9	16,0	14,6	11,9	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
Глютатіон	12,8	13,8	17,7	11,4	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
Діметилгліцин	10,9	14,0	9,5	13,0	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
Таурин	9,8	9,7	8,6	13,5	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
Гамма-аміномасляна кислота	8,9	11,6	5,7	9,2	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
5-Гідрокситриптофан	7,7	10,7	7,7	10,3	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
L-Карнозін	5,8	4,9	4,6	9,2	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
<b>Медикаментозне лікування:</b>					
Хелірування	11,9	14,6	9,7	16,2	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
Гіпербарична оксигенотерапія	6,9	5,7	6,8	9,7	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
<b>Спеціальні дієти:</b>					
Безглутенова та безказеїнова	30,9	40,6	24,8	35,1	$P_{(3/4)}^{*}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
Специфічна карбогідратна	8,0	5,9	4,0	8,1	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$
Кетогенна	2,0	0,9	2,7	1,2	$P_{(3/4)}^{\#}; P_{(3/5)}^{\#}; P_{(4/5)}^{\#}$

Вальпроати виявилися найуживанішими ПЕП, як в основній, так і в контрольній групах. Батьки майже 30 % дітей з РСА мали позитивний досвід їх застосування. У дітей з судомними нападами вальпроати застосовували майже 50 % дітей, в групі дітей з латентними проявами епілепсії — біля 40 %. У контрольній групі і в групі дітей з субклінічними проявами епілепсії препарат призначали як тимоізолептик при афективних порушеннях, асоційованих з порушеннями активності та уваги.

Ламотригін був другим за частотою використання ПЕП. Препарат призначали майже кожному п'ятому пацієнту з РСА та третині дітей з судомами та латентними ознаками епілептичного процесу. У когортах дітей з РСА без судомних нападів призначення ламотригину зазвичай мотивувалося його тимоізолептичними властивостями.

Решта ПЕП застосовувалися переважно у дітей з судомними нападами. Деякі ПЕП, зокрема ламотригін, леветирацетам, карбамазепін, топірамат і окскарбазепін використовували у чверті або більше таких дітей. У контрольній групі і групі дітей з субклінічними формами епілепсії ці ПЕП застосовувалися рідко. Тільки вальпроати і ламотригін, згідно з отриманими даними, використовувалися з приблизно з однаковою частотою в групах з судомами та субклінічними проявами епілепсії.

Частоти використання етосуксиміду та клозапіну в контрольній групі і групі з судомними нападами статистично значуще не розрізнялися. Не було вірогідної різниці в частотах застосування в контрольній групі та групі з латентними епілепсіями етосуксиміду та габапентину.

Вітамін В<sub>6</sub> і стероїди були найбільш часто вживаними традиційними методами лікування, що не належать до групи ПЕП. У контрольній групі більша кількість дітей отримували лікування стероїдами і вітаміном В<sub>6</sub>, ніж у групі з судомами. Кетогенна дієта була третім найбільш часто вживаним традиційним методом лікування судом, що не належать до ПЕП. Кетогенну дієту застосовували виключно в групі дітей з РСА та судомами.

Серед нетрадиційних засобів лікування в контрольній групі спостерігалось значуще накопичення випадків застосування вітаміну В<sub>12</sub>, безглутенової та безказеїнової дієт.

Не було встановлено розбіжностей між основною та контрольною групою для інших біологічно активних добавок, зокрема коензиму Q<sub>10</sub>, глютаміну, діметилгліцину, таурину, ГАМК, 5-гідрокситриптофану, L-карнозину, карбогідратної та кетогенної дієт.

Для когорти осіб з РСА та судомними нападами на підставі оцінок батьків і катamnестичних даних були



розраховані середні оцінки впливу кожного методу лікування на епілептичні пароксизми та симптоми аутистичного спектра, зокрема, сон, порушення комунікації, поведінки, уваги та настрою.

Отримані середні показники терапевтичного впливу аналізували з використанням методу кластерного аналізу. Проведений статистичний аналіз забезпечив чіткий розподіл методів лікування за двома кластерами: ПЕП та методів лікування, що не належать до ПЕП (кластер 1 і кластер 2).

На другому етапі статистичний аналіз ПЕП дозволив згрупувати їх в 4 кластери з подібним позитивним та негативним впливом на епілептичні напади та симптоми аутизму, ризиком небажаних ефектів.

В цілому, як ПЕП, так методи лікування, що не належать до ПЕП, продемонстрували позитивний вплив на судомні напади, проте методи лікування в межах кластера 1 оцінювалися як такі, що більш значимо зменшують судоми, ніж методи лікування, включені до кластера 2. Методи лікування, включені до кластера ПЕП, оцінювалися батьками рандомізованих дітей як такі, що негативно впливають на інші клінічні прояви спектра аутизму, а методи лікування, що не належать до ПЕП, сприймалися як такі, що позитивно впливають на ці клінічні прояви.

ПЕП, включені до кластера 1 (вальпроати та ламотригін) гармонійніше впливали як на судоми, так і на поведінкові розлади, асоційовані з РСА. За цими властивостями вони мали перевагу над препаратами кластера 2 (карбамазепіном, окскарбазепіном, топіраматом). Препарати кластера 2 частіше від препаратів кластера 1 посилювали гіперактивність та імпульсивність дітей з РСА. Препарати кластера 3 (етосуксимід та леветирацетам) мали найменший негативний вплив на інші клінічні ознаки РСА у дітей з коморбідними епілепсіями. ПЕП, включені до кластера 4 (фенітоїн, клоназепам), оцінювалися батьками рандомізованих дітей як такі, що негативно впливають на перебіг епілепсії та клінічні прояви РСА. Частота побічних ефектів при застосуванні ПЕП кластерів 2 та 4 була вищою, ніж у препаратів кластера 1.

У таблиці 5 наведені частоти небажаних ефектів, незалежно від тяжкості, і частоти важких небажаних ефектів для методів лікування, що оцінюються як найбільш ефективні.

Таблиця 5

**Частоти небажаних ефектів, незалежно від тяжкості і частоти важких небажаних ефектів для методів лікування, що оцінюються як найбільш ефективні**

Метод лікування	Кількість небажаних ефектів, %			Кількість важких небажаних ефектів, %		
	Один	Два	Три	Один	Два	Три
Вальпроати	44	28	13	17	6	6
Ламотригін	36	22	14	18	3	1
Леветирацетам	46	22	15	18	2	2
Етосуксимід	24	9	9	9	0	3
Кетогенна дієта	28	15	5	7	0	3
Безглютенова та безказеїнова дієти	8	2	2	4	1	0
Гіпербарична оксигенація	14	8	6	5	0	3

Згідно з оцінками батьків, серед усіх ПЕП вальпроати, ламотригін і леветирацетам продемонстрували найширший спектр активності відносно епілептичних пароксизмів і найменш виражений негативний вплив на клінічні прояви РСА. Топірамат продемонстрував високу ефективність при монотерапії та політерапії з солями вальпроєвої кислоти у дітей з епілептичними енцефалопатіями. В осіб з РСА та коморбідними латентними епілепсіями спостерігався негативний вплив ПЕП на інші клінічні симптоми спектра аутизму.

Таким чином, причинно-наслідкові зв'язки між аутизмом і епілепсією вимагають подальших досліджень: епілептичний процес може передувати первазивним порушенням розвитку і формуванню аутичної поведінки, перебіг РСА може ускладнюватися епілептичними нападами, епілепсії та РСА можуть бути проявами єдиного патологічного процесу порушення нейророзвитку.

Результати дослідження свідчать, що ПЕП сприймаються батьками дітей з РСА та експертами, що тривалий час спостерігали цих хворих, як засоби, що зменшують судоми, але посилюють інші аутистичні та поведінкові розлади у дітей з РСА.

Серед ПЕП вальпроєва кислота, ламотригін, леветирацетам і етосуксимід ефективніше за інших зменшують судоми і мають найменший негативний вплив на інші клінічні ознаки РСА у дітей з коморбідними епілепсіями. Топірамат продемонстрував високу ефективність при монотерапії та політерапії з солями вальпроєвої кислоти у дітей з епілептичними енцефалопатіями.

Нетрадиційні методи лікування, за оцінками батьків дітей з РСА та експертів, що спостерігали хворих, позитивно впливають на аутистичні ознакосклади та судоми, проте позитивний ефект щодо судом, згідно їх сприйняття, був значно менш вираженим, ніж ефект ПЕП.

Деякі традиційні методи лікування, епілепсії, які не належать до ПЕП, зокрема кетогенна дієта, сприймаються як методи, що позитивно впливають як на судоми, так і на інші ознаки аутистичного спектра; безглютенова та безказеїнова дієти позитивно впливають на перебіг РСА, але суттєво не впливають на прояви коморбідних епілепсій.

У хворих з РСА, які страждають на субклінічні судоми, спостерігався негативний вплив ПЕП і позитивний вплив традиційних методів лікування судом, що не належать до групи ПЕП, на клінічні симптоми аутистичного спектра.

Згідно з повідомленнями батьків, частота побічних ефектів при застосуванні ПЕП була вищою у порівнянні з традиційними методами лікування епілепсій, що не належать до групи ПЕП.

**Список літератури**

1. Olsson I. Epilepsy in autism and autistic like conditions. A population-based study / I. Olsson, S. Steffenburg, C. Gillberg // Arch. Neurol. — 1988. — Vol. 45. — P. 666—668.
2. Tuchman R. Epilepsy in autism / R. Tuchman, I. Rapin // Lancet, Neurol. — 2002. — Vol. 1. — P. 352—358.
3. Kurtz Z. Epilepsy in young people: 23 year follow up of the British national child development study / Z. Kurtz, P. Tooke, E. Ross // B. M. J. — 1998. — Vol. 316. — P. 339—342.
4. Volkmar F. Seizure disorders in autism / F. Volkmar, D. S. Nelson // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatr. — 1991. — Vol. 29. — P. 127—129.
5. Epilepsy in autism: features and correlates / [Patrick F. Bolton, Iris Carcani-Rathwell, Jane Hutton et al.] // Br. J. Psychiatry. — 2011. — Vol. 198 (4). — P. 289—294.
6. Rutter M. A Neuropsychiatric Study in Childhood / M. Rutter, P. Graham, W. Yule. — Philadelphia: JB Lippincott, 1970. — 237 p.
7. Gillberg C. Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: a population-based study of 46 cases

followed through puberty / C. Gillberg, S. Steffenburg // J. Autism Dev. Disord. — 1987. — Vol. 17. — P. 273—287.

8. Volkmar F. R. Seizure disorders in autism / F. R. Volkmar, D. S. Nelson // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. — 1990. — Vol. 29(1). — P. 127—129.

9. Tuchman R. F. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates / R. F. Tuchman, I. Rapin // Pediatrics. — 1997. — Vol. 99. — P. 560—566.

10. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis [C. Amiet, I. Gourfinkel-An, A. Bouzamondo et al.] // Biol. Psychiatry. — 2008. — Vol. 64. — P. 577—582.

11. Tuchman R. Convulsing toward the pathophysiology of autism / R. Tuchman, S. L. Moshe, I. Rapin // Brain Dev. — 2009. — Vol. 31. — P. 95—103.

12. A preliminary transcranial magnetic stimulation study of cortical inhibition and excitability in high-functioning autism and Asperger disorder / [P. G. Enticott, N. J. Rinehart, B. J. Tonge et al.] // Dev. Med. Child. Neurol. — Vol. 52. — P. 179—183.

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.

14. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children / E. P. Calandre, R. Dominguez-Granados, M. Gomez-Rubio et al.] // Acta Neurol Scand. — 1990. — Vol. 81. — P. 504—506.

15. Kwan P. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs / P. Kwan, M. J. Brodie // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 216—222.

Надійшла до редакції 30.07.2014 р.

**МАРЦЕНКОВСЬКИЙ Ігор Анатолійович**, кандидат медичних наук, Головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України за спеціальністю «дитяча психіатрія», керівник відділу дитячої та підліткової психіатрії Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології, м. Київ; e-mail: martsenkovsky\_urisfpda@ukr.net

**MARTSENKOVSKY Igor Anatoliiovych**, MD, PhD, The Main Children's Non-staff Psychiatrist of Ministry of Health of Ukraine, Head of Department of Child and Adolescent Psychiatry of the Ukrainian scientific-research Institute of Social and Forensic Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv; e-mail: martsenkovsky\_urisfpda@ukr.net

УДК 616.89 — 008.454-053.2/.5

*Э. А. Михайлова*  
**ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА НА НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РЕКУРРЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ У ДЕТЕЙ**

*E. A. Михайлова*  
**ВПЛИВ ЦЕРЕБРОЛІЗИНУ НА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ РЕКУРРЕНТНІЙ ДЕПРЕСІЇ У ДІТЕЙ**

*E. A. Mikhailova*  
**EFFECT OF CEREBROLYSIN ON NEUROPSYCHOLOGICAL IMPAIRMENT AT RECURRENT DEPRESSION IN CHILDREN**

Изучена эффективность Церebroлизина в комплексной нейропсихиатрической реабилитации при рекуррентной депрессии у детей в препубертате. Представлена характеристика нейропсихологических нарушений и их динамика у детей с рекуррентной депрессией на фоне терапевтического вмешательства с позиции нейрогенеза.

**Ключевые слова:** Церebroлизин, рекуррентная депрессия, нейрокогнитивный симптомокомплекс, дети препубертатного возраста

Вивчено ефективність Церebroлізину в комплексній нейропсихіатричній реабілітації при рекуррентній депресії у дітей в препубертаті. Подано характеристику нейропсихологічних порушень та їх динаміку у дітей з рекуррентною депресією на тлі терапевтичного втручання з позиції нейрогенеза.

**Ключові слова:** Церebroлізин, рекуррентна депресія, нейрокогнітивний симптомокомплекс, діти препубертатного віку

The efficiency of Cerebrolysin in a complex neuropsychiatric rehabilitation with recurrent depression in children was studied. The characteristic of neuropsychological disorders and their dynamics in children with recurrent depression on the background of therapeutic intervention from the perspective of neurogenesis is presented.

**Key words:** Cerebrolysin, recurrent depression, neurocognitive syndrome, prepubertal children

Проблема депрессивных расстройств является наиболее актуальной в современной психиатрии [1]. Распространенность депрессий к подростковому возрасту достигает 30 %, а средний возраст их возникновения приближается к 9 годам [2—4]. В комментариях к классификациям МКБ-10 и DSM-IV-R подчеркивается, что расстройства настроения в детском возрасте гораздо менее специфичны, чем аналогичные нарушения у взрослых, и менее ясно дифференцируются на предположительно специфические состояния. При этом отмечается, что расстройства настроения, характерные для взрослых, могут возникать также в детском возрасте. Среди признаков депрессий у детей в пубертатном возрасте [4] выделены когнитивные расстройства со специфическими нарушениями интеллектуальной деятельности,

сверхценные образования и психопатоподобное поведение при рудиментарности собственно тимического компонента депрессивного синдрома и гипотимии. Стёртая аффективная симптоматика при депрессии у детей может скрываться под «маской» препубертатных проявлений, либо соматической или поведенческой, создавая дополнительные диагностические трудности. Некоторые авторы считают, что соматические «маски» характерны для детей более раннего возраста [4—8]. В зависимости от частоты повторения депрессии (более одного эпизода) и продолжительности выделяют рекуррентную депрессию и хроническое депрессивное расстройство — дистимию. Крайне высокая частота социальной дезадаптации и суицидальных попыток у детей, угрожающий уровень завершённых суицидов обуславливают отношение к депрессии детского возраста как к жизненно опасному состоянию, требующему