




Проблема розладів аутистичного спектру в дітей з позиції дитячого невролога: безперервний процес пізнання складної дитини

Ю. Г. Антипкін
Л. Г. Кирилова
О. О. Юзва 
О. О. Мірошников

*ДУ «Інститут педіатрії,
 акушерства і гінекології
 ім. акад. О. М. Лук'янової
 НАМН України»,
 Київ 04050, Україна*

Юзва 

Олександр Олександрович
 alexandermu@gmail.com

У статті автори порушують проблему діагностики та лікування розладів аутистичного спектру (РАС) у дітей раннього віку з позиції дитячого невролога, а не психіатра.

Наведено клінічні спостереження, що відображають складність процесу діагностики.

Показана локалізаційна характеристика епілептиформних змін у дітей з РАС.

Матеріали та методи. Обстежено 53 дитини із симптомами РАС, вік дітей – 2–6 років.

Усі діти були розподілені на дві групи: до першої групи було включено 21 дитину, у яких були відмічені батьками або медичними працівниками епілептичні напади (або наявність епілептичних нападів в анамнезі), до другої – 32 дитини, у яких батьки та медичні працівники не відмічали епілептичних нападів. Всім дітям було проведено рутинну ЕЕГ (до 30 хв), а при необхідності – ЕЕГ-моніторинг сну.

Результати. У дітей з РАС без епілептичних нападів (2-га група) ми відмітили два домінуючих епілептогенних вогнища, перше – в лобно-центральному відведенні, друге – у скронево-тім'яних відведеннях. При порівнянні двох груп виявлено переважання епілептогенного вогнища в скронево-тім'яних відведеннях у дітей 2-ї групи ($p < 0,05$). Наведено клінічний випадок однієї дитини, віком 3 роки 7 місяців, з нерозпізнаними епілептичними нападами та РАС.

Висновки. Встановлено, що у дітей з РАС без наявних класичних моторних нападів переважала локалізація епілептиформного вогнища у скронево-тім'яних відведеннях. Наявність епілептиформної активності саме в лобно-центральному та скронево-тім'яних ділянках може бути причиною аутистичної симптоматики з когнітивним регресом.

Ключові слова: діти, епілептичні енцефалопатії, розлади аутистичного спектру.

Для цитування: Антипкін ЮГ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Мірошников ОО. Проблема розладів аутистичного спектру у дітей з позиції дитячого невролога: безперервний процес пізнання складної дитини. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(2):188–95.

Стаття надійшла до редакції 20 травня 2019 року | Направлена на рецензування 15 червня 2019 року | Прийнята до друку 23 червня 2019 року

ВСТУП

Сучасне суспільство наражається на багато викликів, що ставлять перед ним завдання, на вирішення яких витрачаються десятиріччя. Одним з таких викликів, який постає перед сучасним фахівцем, є розуміння проявів, рання діагностика та лікування розладів аутистичного спектру (РАС) у дітей. У цій статті ми хочемо звернути увагу спеціалістів на позицію дитячих неврологів щодо погляду на РАС не як на захворювання, а як на групу симптомів, причиною розвитку яких є недиагностовані порушення з боку нервової системи, що призводять до регресу когнітивних, мовних і поведінкових навичок.

Більшість закордонних епідеміологічних досліджень констатують невідповідне зростання поширеності РАС, було навіть

введено термін «епідемія РАС». Зокрема, при зіставленні результатів мультицентрових досліджень, проведених в США під керівництвом [1, 2], за період з 2012 по 2014 рік виявлено зростання поширеності РАС серед дітей до 8 років на 1,5 %, а саме: з 14,5 на 1000 дітей (1 на 69 дітей) до 16,8 на 1000 дітей (1 на 58 дітей). Такі результати досліджень можуть мати два можливих пояснення: перше – це покращення діагностики через введення критеріїв DSM-5 (діагностичні рекомендації, щодо ведення дітей з ментальними порушеннями [3]); друге – це істинне зростання кількості дітей, що хворіють на РАС. Тому гіпотеза щодо істинного зростання поширеності та глобальності проблеми РАС ставить перед науковцями невідкладні завдання не тільки розробки діагностичних схем, але й пошуку етіологічних чинників і дослідження патогенетичних механізмів цієї групи захворювань.

В Україні поширеність РАС у дітей достовірно невідома, оскільки на сьогодні епідеміологічні дослідження в межах нашої країни не проводилися. Проте, як засвідчують останні публікації, поширеність РАС в Україні також зростає, і це зумовлено передусім покращенням діагностики. Згідно з офіційними статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України, за п'ять років – з 2009 по 2013 рік – захворюваність на РАС зросла на 194 %: від 0,55 до 1,61 на 100 тис. дитячого населення [4]. Така ситуація пов'язана з тим, що у дітей до 2006 року встановлювали такі діагнози, як «розумова відсталість» або «затримка мовного розвитку», а після введення уніфікованого клінічного протоколу – «дитячий аутизм», в деяких випадках без проведення ретельної диференційної діагностики [5]. З позиції дитячого невролога, загальноживаний термін «дитячий аутизм» у дітей раннього віку вважається неприйнятним, оскільки підкреслює психіатричну природу розладу і не охоплює етіопатогенетичних факторів.

Поширеність РАС серед різних етнічних, соціоекономічних і расових груп змушує епідеміологів констатувати, що в основі даного захворювання лежать різноманітні чинники. В одному з останніх епідеміологічних досліджень було встановлено, що серед етіологічних чинників РАС можуть бути генетичні фактори, екологічний вплив, вік батьків, передчасне народження, перинатальна гіпоксія, короткий період між вагітностями, нестача незамінних нутрієнтів під час виношування вагітності, метаболічні порушення та захворювання ендокринної системи [6].

Тобто на сьогодні РАС розглядаються як комплекс порушень, в основі яких лежить взаємодія генетичних факторів і чинників навколишнього середовища, що призводять до порушення розвитку нервової системи як у пренатальний, так і постнатальний періоди [7, 8].

Сучасне суспільство з кожним роком стає все більш обізнаним стосовно ознак РАС. Всебічно впроваджуються в практику різноманітні діагностичні інструменти для фахівців і батьків, але вони можуть призвести до «поверхневої» діагностики та відсутності подальшого етіопатогенетичного лікування [3, 9].

Розуміння природи або етіопатогенетичних факторів на сьогодні викликає багато запитань і суперечок як в наукових колах, так і серед практикуючих спеціалістів. Одним із невирішених питань є те, хто повинен проводити лікування дитини раннього віку з РАС, невролог чи дитячий психіатр. Подібне питання виникало в багатьох країнах. Наприклад, в США зрозуміли помилковість рішення, що дітей раннього віку з РАС повинен спостерігати психіатр, коли до лікарів загальної педіатричної практики почали звертатися діти з епілепсією або епілептичними енцефалопатіями та РАС [10]. Пізніші дослідження показали, що в основі таких станів може лежати єдиний генетичний механізм [11, 12].

Введення терміну «розлади аутистичного спектру» відображає позицію неврологів щодо РАС, як групи розладів зі спільними клінічними проявами, але різноманітною етіологією. Як відомо, причиною РАС можуть бути такі генетичні захворювання, як синдром Ретта, туберозний склероз або синдром Х-ламкої хромосоми [13].

Це лише деякі з відомих на сьогодні генетичних причин РАС, тобто в таких випадках йдеться про РАС як симптомокомплекс проявів певного генетичного захворювання. Отже, лікування РАС має бути спрямовано не на боротьбу з симптомами за допомогою так званих поведінкових чи психокорекційних методик, а на лікування основного захворювання.

У відділенні дитячої психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» при вивченні патогенезу, діагностики і лікування епілепсій, епілептичних синдромів та епілептичних енцефалопатій у дітей ми звернули увагу, що серед них часто зустрічаються зміни поведінки, регрес мовленнєвих навиків і стереотипні рухи, характерні для РАС [14].

Особливі труднощі діагностики епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку полягають у тому, що за відсутності «класичних» клінічних проявів у вигляді моторних епілептичних нападів або генералізованої епілептиформної активності на енцефалограмі основна увага звертається на порушення поведінки і когнітивний регрес. Неодноразово в нашій практиці епілептичні напади у дітей з РАС мали прихований для батьківського ока характер і помилково сприймалися батьками як стереотипна поведінка, «зادумування», істерики, тики або порушення нічного сну.

Типовими є ситуації, коли фахівці сприймають РАС та епілепсію як коморбідні стани, тобто розвиток дитини з перших місяців життя має аутистичний (первазивний) характер, а епілептичні напади приєднуються згодом. Проте, згідно з науковими даними, частіше спостерігається формування когнітивних і поведінкових змін, що виникають після дебюту епілептичних нападів. Особливо це характерно для епілептичних енцефалопатій, при яких тяжкі судомні напади в поєднанні з руйнівною епілептиформною активністю на ЕЕГ призводять до когнітивних і поведінкових порушень. До них, зокрема, відносять епілептичні синдроми неонатального та дитячого віку [15–17].

За клінічним перебігом К. Ю. Мухін [18] виділяє два типи епілептичних енцефалопатій: I тип виникає у дітей з епілептичними синдромами, при яких розлади когнітивної сфери, інтелекту, мови і поведінки з аутистико-подібними проявами формуються внаслідок частих епілептичних нападів; II тип характеризується психічними і соціальними порушеннями, в тому числі розладами аутистичного спектру, за відсутності епілептичних нападів. Другий варіант епілептичних енцефалопатій визначається як когнітивна епілептиформна дезінтеграція – синдром набутих порушень вищих психічних функцій у дітей, асоційований з епілептиформною активністю на ЕЕГ за відсутності у них епілептичних нападів або з поодинокими нападами в анамнезі [19].

Але, зважаючи на власні клінічні дослідження та наукові джерела, ми хотіли б відмітити третю групу – коли наявні клінічні прояви РАС, однак можуть бути відсутні або не діагностовані епілептичні напади і не виявлятися генералізовані або кластерні фокальні зміни епілептиформного характеру на ЕЕГ. Це так звані епілептичні енцефалопатії

з РАС і прихованими або нерозпізнаними нападами та фокальними патернами на ЕЕГ, які часто описують як функціональні або «умовно епілептиформні».

Метою нашого дослідження було визначити та порівняти епілептиформну активність на ЕЕГ у дітей з РАС і наявністю або відсутністю епілептичних нападів, які перебували на лікуванні у відділенні психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» за період 2017–2018 рр.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході дослідження було обстежено 53 дитини з чіткою симптоматикою РАС. Вік дітей – 2–6 років. Всі діти були розподілені на дві групи: до першої групи було включено 21 дитину, у яких були відмічені батьками або медичними працівниками епілептичні напади (або наявність епілептичних нападів в анамнезі); до другої групи – 32 дитини, у яких батьки та медичні працівники не відмічали епілептичних нападів.

Запис ЕЕГ здійснювали стандартним способом на діагностичному комплексі Спектр+ у складі блоку ЕЕГ-сигналів Нейрон-Спектр+ (Російська Федерація). Проводили запис фонові інтеріктальної активності протягом 20 хв; ритмічну та тригерну фотостимуляцію, фоностимуляцію, стандартні проби на розплющування очей, депривацію сну (тобто ранкове пробудження), а з 3-річного віку – пробу з гіпервентиляцією протягом трьох хвилин у разі можливості виконання інструкцій дитиною. Використовували наступну методику реєстрації відведень із симетричних ділянок лівої та правої півкулі мозку: лобне (F), скронево-тім'яне (P), центральне (C), потиличне (O), лобно-скронево (FT), лобно-центрально (FC), скронево-центрально (TC); потилично-скронево (OT); потилично-центрально (OC), потилично-тім'яне (OP), тім'яно-скронево (PT), тім'яно-центрально (PC).

Досліджували спектри основних частот фонові ЕЕГ та їх відповідність віковим критеріям:

- А)** наявність фокальних гострих хвиль, піків, комплексів «гостра-повільна хвиля», спайк-хвиля, поліспайк-хвиля;
- Б)** індекс амплітудної та частотної міжпівкульної асиметрії;
- В)** індекс пароксизмальності.

ЕЕГ-відеомоніторинг сну проводили дітям з регресивними формами розладів аутистичного спектру та в дітей з пароксизмальним порушенням сну з метою своєчасного виявлення прихованих епілептичних нападів.

Загальні критерії включення дітей до дослідження: наявність підписаної батьками інформованої згоди; наявність чітких симптомів РАС. Критерії включення до 1-ї групи: хоча б один епілептичний напад в анамнезі або активні чи медикаментозно куповані епілептичні напади. Критерії включення до 2-ї групи: наявність чітких симптомів РАС за відсутності епілептичних нападів в анамнезі. Критеріями виключення були наявні генетичні захворювання (синдром Ретта), тяжкі органічні ураження головного мозку (врожені вади розвитку, постгіпоксичні енцефаломаліяції).

Обстеження усіх пацієнтів проводили з дотриманням принципів біоетики і деонтології та норм Гельсінської декларації (2004) «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенції про біомедицину.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі розподілу дітей всі групи були майже одного віку, середній вік становив $4,02 \pm 0,95$ років. В обох групах переважали хлопчики, середнє співвідношення дівчатка/хлопчики становило 1:3 ($p < 0,05$).

При аналізі даних рутинної ЕЕГ та ЕЕГ-моніторингу сну у дітей з РАС ми звертали увагу на характер так званих «функціональних» або «умовно епілептиформних», епілептиформних змін біоелектричної активності головного мозку та їх локалізаційні характеристики. Як видно з *табл. 1*, в обох групах при проведенні рутинної ЕЕГ та ЕЕГ-моніторингу сну була виявлена переважно фокальна епілептиформна активність. У більшості дітей була виявлена вогнищева спайк-хвильова активність, гострі хвилі, в декількох дітей – високоамплітудні дельта-хвилі, локальне уповільнення. У трьох дітей з РАС за відсутності кластерних епілептиформних і наявності «умовно епілептиформних» або функціональних змін на рутинній ЕЕГ при проведенні ЕЕГ-моніторингу нічного сну була виявлена генералізована епілептиформна активність.

ТАБЛИЦЯ 1
ФОКАЛЬНІ ЗМІНИ НА ЕЕГ У ТИПОВИХ ВІДВЕДЕННЯХ

Групи дітей	Локалізація епілептиформних змін у відведеннях				Всього
	F-C	C-T	C-P	T-P	
1-ша група	9	6	3	1	19
2-га група	13	8	0	10	31

$$\chi^2 = 9,016, p = 0,030$$

Хотілося б звернути увагу, що у дітей з наявністю епілептичних нападів та РАС (1-ша група) суттєво переважала фронтоцентральна локалізація епілептиформної активності. У дітей з РАС без епілептичних нападів (2-га група) ми відмітили два домінуючих епілептогенних вогнища, перше – в лобно-центрально відведеннях, друге – в скронево-тім'яних відведеннях. При порівнянні двох груп неможливо не помітити суттєво більшої кількості випадків з локалізацією епілептогенного вогнища у скронево-тім'яних відведеннях у дітей 2-ї групи, без моторних нападів ($p < 0,05$) (*рис. 1*).

Необхідно також звернути увагу на латералізацію епілептиформних вогнищ, де виявлено переважання активності в лівих відведеннях над правими. На *рис. 2* та *рис. 3* більш детально зображена локалізаційна характеристика епілептиформної та псевдоепілептиформної активності у двох групах дітей.

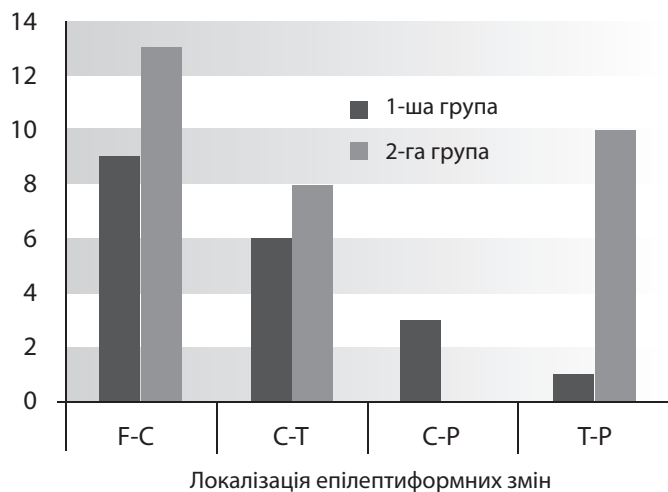


Рис. 1. Співвідношення фокальних змін на EEG в групах

Як видно з рис. 2, поряд з наявністю епілептиформної активності над скронево-тім'яними відведеннями, переважно зліва, не була зафіксована активність у централь-но-тім'яних відведеннях. Локалізація епілептогенних вогнищ у скронево-тім'яних ділянках може бути причиною того, що у дітей були поведінкові та когнітивні порушення і відсутні моторні напади, що є характерним для дітей 2-ї групи.

Проведене дослідження ще раз схиляє до думки, що головний мозок, який розвивається, повинен працювати гармонійно. Порушення діяльності структур головного мозку, що проявляється певними клінічними симптомами, супроводжується і зміною електричної активності нейронів, що може бути зафіксоване за допомогою ретельно проведеного EEG-дослідження.

Аналізуючи дані наукової літератури, слід звернути увагу на факт невизначеності стосовно взаємозв'язку РАС і епілептичних енцефалопатій, епілептиформних змін на EEG з прогностичними перспективами щодо лікування. Більшість дослідників РАС дійшли висновку, що натеper діагностичні критерії, особливо в DSM-5, більш розширені. Дітей з РАС необхідно розподіляти залежно від рівня інтелекту або інтелектуальної недостатності. У дітей з РАС та епілепсією або епілептиформними змінами на EEG відмічено нижчий рівень інтелекту (IQ < 70) і регресивний характер перебігу захворювання [20, 21]. Тобто з часом стан ментального здоров'я дітей погіршується, що не характерно для дітей з «класичним» варіантом аутизму. Крім того, необхідно згадати класичне дослідження S. Danielsson, I. C. Gillberg [22] та більш сучасне С. М. El Achar і S. J. Spence [23] (2015), де було відмічено, що для дітей з РАС та епілепсією характерні два пікових періоди розвитку судом або епілептиформних змін на EEG – це період грудного віку та пубертату, і переважає саме перший віковий період.

Спираючись на вказані дослідження та власні дані, хотілося б акцентувати увагу на тому, що саме у дітей раннього віку з порушенням нейророзвитку у формі РАС в основі може бути епілептиформна активність, яка не завжди проявляється судомними нападами. Проводячи анамнестичні опитування батьків дітей з РАС, ми неодноразово акцентували увагу, що вони відмічають у більшості випад-

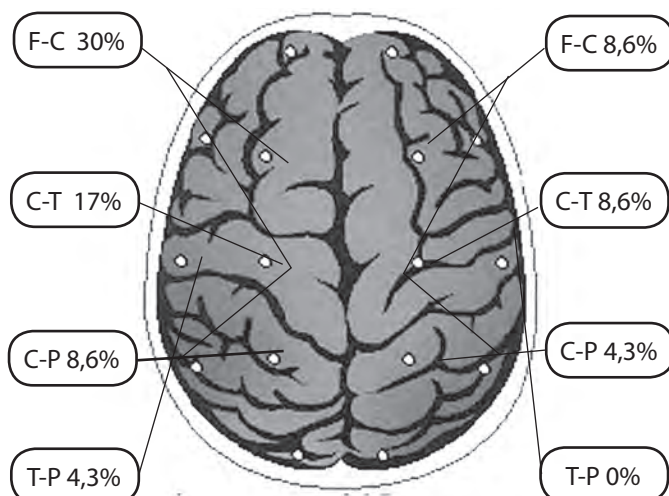


Рис. 2. Локалізація фокальної епілептиформної активності у дітей 1-ї групи

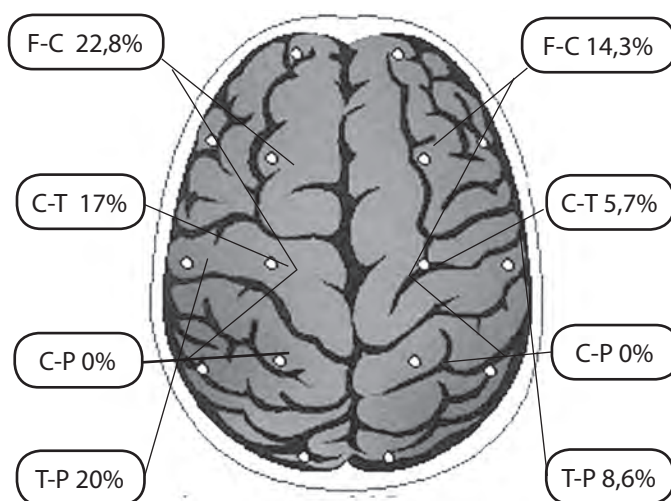


Рис. 3. Локалізація фокальної епілептиформної активності у дітей 2-ї групи

ків порушення розвитку у 12–18-місячному віці, а також регресивний перебіг симптомів з розвитком інтелектуально-мнестичної недостатності, що характерно саме для «епілептиформного генезу» РАС.

Причиною відсутності моторних нападів у дітей з РАС та епілептиформними змінами на EEG може бути локалізація патологічної активності в когнітивних або сенсорних зонах і відсутність її поширення на моторні зони. Або інша ситуація, коли батьки не звертають уваги на епілептичні немоторні напади і описують їх як «задумливість» або «мрійливість», а насправді – це класичні абсанси, або можлива фокальна активність в лобних ділянках з виникненням клінічно так званих «псевдоабсансів» з моторною гіперактивністю і когнітивними порушеннями. Це тільки один з прикладів, що зустрічається у практиці невролога. Введення в нову класифікацію епілептичних нападів немоторних фокальних пароксизмів у вигляді сенсорних, когнітивних, емоційних або зупинки діяльності розширило можливості діагностики [24].

Коли ми говоримо про епілептиформні зміни на EEG, то розуміємо, що структури головного мозку проявля-

ють певну дисфункцію і залежно від локалізації виникає певна симптоматика. У більшості випадків проявляється дисфункція неокортексу і, як було зазначено вище, пік цих проявів припадає на ранній дитячий вік, як правило, до 5 років. Такі прояви слід інтерпретувати з позиції нейрофізіології, адже дозрівання кори у дітей відбувається саме до 5–7-річного віку. Тобто стає очевидним, що порушуються саме процеси нейророзвитку або нейрофізіологічного дозрівання.

Видатний дослідник РАС та епілепсії R. Tuchman в дослідженні, проведеному у 2015 році, відмітив тісний взаємозв'язок РАС та епілепсії, що знайшло відображення в його публікації: «РАС та епілепсія: дві сторони однієї монети» [25]. Дедалі більше дослідників схиляються до точки зору, що в ранньому дитячому віці РАС та епілепсія – це не коморбідні стани, а процеси порушення нейророзвитку, остаточну причину яких необхідно встановити. При ЕЕГ-дослідженні дітей з РАС, як правило, виявляються неспецифічні зміни на ЕЕГ у вигляді уповільнення або асиметрії ритму, повільні хвилі, фокальні спайки або гострі хвилі, можливі й генералізовані епілептиформні зміни, що, як правило, виявляються при ЕЕГ-моніторингу сну та відсутні при рутинній ЕЕГ [26]. Проте патогномонічних діагностичних ЕЕГ-критеріїв епілептиформної або «умовно епілептиформної» активності головного мозку у дітей з РАС на сьогодні не сформовано. Деякі дослідники стверджують, що і в здорових дітей можливі епілептиформні зміни на ЕЕГ. Одне з таких досліджень, проведене J. G. Millichar у 2010 році із залученням 382 дітей віком від 6 до 13 років без неврологічної симптоматики, виявило епілептиформну активність у 6,5 % випадків, як правило, в роландичній ділянці [27]. Вивчення ЕЕГ-змін у здорових дітей раннього віку не проводилося, тому не можна стверджувати, що епілептиформна активність для даного віку повинна мати таку ж характеристику. Затримка мовленнєвого розвитку з аутистичною симптоматикою у дітей в 31 % супроводжується епілептиформною активністю при ЕЕГ-моніторингу нічного сну, а при регресі мовленнєвого розвитку частота даних змін зростає до 60 % [28, 29].

Звертаємо увагу на дані, згідно з якими при застосуванні магнітної ЕЕГ рівень виявлення епілептиформної активності у дітей з РАС зростає до 82 % [30]. Аналізуючи всі випадки, ми дійшли висновку, що фокальні зміни на ЕЕГ, які нейрофізіологи описують як функціональні або «умовно епілептиформні» у здорових дітей, можуть свідчити про патологічну епілептогенну активність у дітей з РАС. Або можна припустити, що епілептиформна активність лежить у глибинних структурах і не завжди фіксується поверхневими електродами при рутинній ЕЕГ.

У дослідженні серед 72 хлопчиків та 20 дівчаток з РАС було виявлено когнітивний регрес, асоційований з епілептиформними змінами на ЕЕГ, у 15 % із 76 дітей без клінічних проявів епілепсії. Середній вік початку розвитку когнітивного регресу становив 23 місяці. Приблизно у 50 % дітей відмічалася центротемпоральна локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ. У дітей з епілептиформним регресом був нижчий рівень когнітивних показників порівняно з дітьми без епілептиформних змін на ЕЕГ [31].

Можливо, найближчим часом ми зможемо знайти відповідь на питання етіології та патогенезу епілептичних енцефалопатій і розладів аутистичного спектру. Останні перспективні дослідження показали наявність копій генів або одиничних генних мутацій, що призводять до епілепсії та розладів аутистичного спектру. Встановлені гени, що відповідають за регуляцію транскрипції, росту клітин і їх проліферації та функціонування синаптичних щілин у нервових клітинах. Зокрема, мутації генів FOXP1, MECP2, MEF2C призводять до порушення транскрипції, PTEN, TSC1, TSC2 – спричиняють патологічний ріст і проліферацію нейронів, SCN2A – супроводжуються дисфункцією іонних каналів, а CASK, CDKL5, FMR1, SHANK3 – асоціюються зі зміною структури синаптичних рецепторів. Проте клінічно всі вищенаведені мутації генів проявляються епілептичними нападами та РАС [11, 12, 32].

Як приклад того, що до діагностики РАС необхідно підходити всебічно, хочемо навести клінічний випадок з власної практики.

Хлопчик М. 3 роки 7 місяців, госпіталізований у відділення дитячої психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» зі скаргами на відсутність мови, гіперактивну поведінку, стереотипні рухи, ходіння на передніх відділах стоп, не реагує на ім'я.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від п'ятої вагітності (від першої та другої – здорові діти), перебіг якої відбувався на тлі прееклампсії тяжкого ступеня. Пологи шляхом екстреного кесарського розтину. Маса тіла дитини при народженні – 1700 г. Оцінка за Апгар 7–7 балів. Стан ускладнився розвитком дистресу плода. Отримувал лікування у відділенні патології новонароджених, виписаний з діагнозом: тяжке гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС, гіпертензійно-гідроцефальний синдром, гострий період, набряк мозку, ателектаз легень, недоношеність 33 тижні. Розвивався з незначною затримкою. Спостерігався у невролога за місцем проживання. Сидіти почав з 8 місяців, ходити – з 1 року 4 місяців.

В соматичному статусі – дитина астеничної тілобудови. Шкірні покриви чисті. Слизова зіву рожева, чиста. Серцеві тони звучні, ритмічні, систолічний шум на верхівці. Живіт м'який, не болісний. Фізіологічні відправлення не порушені.

В неврологічному статусі – дитина гіперактивна, промовляє окремі звуки, не реагує на ім'я, безліч стереотипних рухів, особливо в руках. Наявні періодичні завмирання, які мама називала «мрійливістю». Голова правильної форми. Обличчя симетричне, знічні рефлекси живі D = S, вогнищева симптоматика відсутня. Часті моргання по типу міоклоній повік. Тонус м'язів задовільний, сила достатня. Обсяг активних і пасивних рухів у повному об'ємі. Сухожильні рефлекси викликаються, дещо пожвавлені D = S. Чутливих та координаторних порушень не виявлено. Менінгеальний симптомокомплекс відсутній.

Дитину було оглянуто суміжними спеціалістами, проведено лабораторно-інструментальні дослідження. У загальноклінічних дослідженнях (кров, сеча) патологічних змін не було виявлено. Дитині було проведено рутинну ЕЕГ (до 30 хвилин), де було виявлено помірно ви-

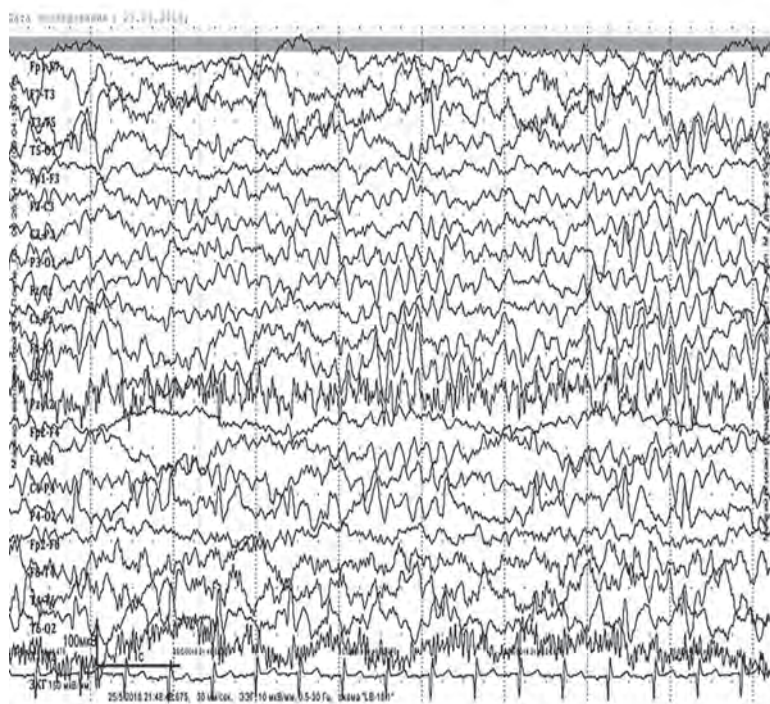


Рис. 4. Дані ЕЕГ-моніторингу сну. Виявлена епілептиформна активність реєструється під час неспання у вигляді спайків, гострих хвиль і комплексів спайк-хвиля у тім'яно-потиличних ділянках білатерально

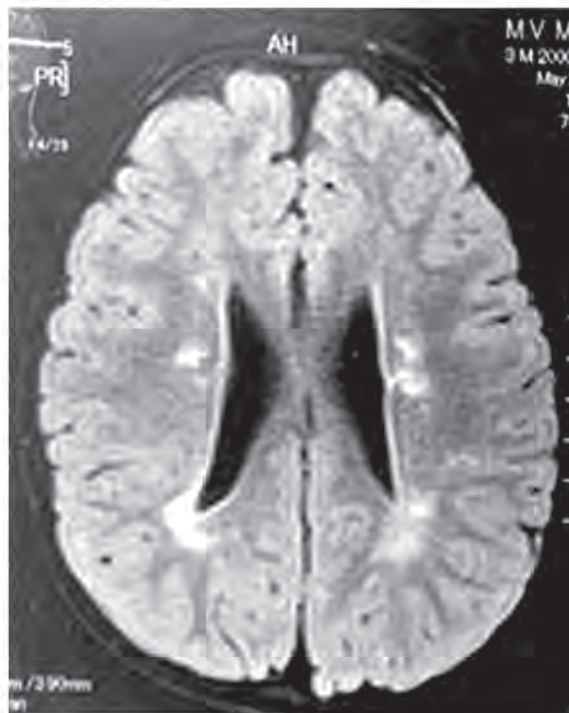


Рис. 5. МРТ дослідження головного мозку. Виявлені постгіпоксичні зміни у вигляді вогнищ перивентрикулярної лейкомаляції білатерально

ражені дифузні зміни регуляторного характеру з ознаками нейрофізіологічної незрілості, гострохвильова активність у передньоцентральных відділах, більше зліва, «умовно епілептиформного» характеру без вираженого локального уповільнення. Враховуючи підозрілість змін біоелектричної активності головного мозку, було прийнято рішення про проведення ЕЕГ-моніторингу нічного сну. При ЕЕГ моніторингу було виявлено епілептиформну активність, що реєструвалася під час неспання у вигляді спайків, гострих хвиль і комплексів спайк-хвиля у тім'яно-потиличних ділянках білатерально (рис. 4).

При проведенні МРТ головного мозку виявлено постгіпоксичні зміни у вигляді вогнищ перивентрикулярної лейкомаляції (рис. 5).

Дитині було встановлено діагноз: епілептична енцефалопатія з частими нерозпізнаними генералізованими нападами у формі стереотипних рухів (кружіння), гіпермоторної поведінки, «псевдоабсансів» з міоклоніями і розладами аутистичного спектру, як наслідок перинатального гіпоксично-ішемічного ураження нервової сисетми. Призначено антиконвульсанти, фолієву кислоту, нейропротекторні та нейрометаболічні препарати у вікових дозах. При катамнестичному спостереженні у дитини виявлено позитивні зміни у вигляді зменшення стереотипних рухів, покращення соціальної взаємодії, зниження проявів гіперактивності.

ВИСНОВКИ

Спираючись на отримані нами дані та літературні джерела, можна дійти висновку, що однією з причин низької яко-

сті діагностики та лікування РАС є часто неспецифічний і малосимптомний перебіг захворювання у дітей раннього віку, а також несвоєчасне виявлення прихованих нерозпізнаних епілептичних нападів, які майже не діагностуються, тому втрачається час для ефективного лікування. Відсутні єдині підходи до діагностики серед фахівців різних профілів. Рівень обізнаності щодо цієї патології серед медичного персоналу первинного рівня, вчителів, батьків залишається низьким.

Важливим завданням є рання діагностика РАС та ідентифікація етіології захворювання у кожного пацієнта. Рання діагностика РАС має бути першочерговим завданням, оскільки дозволяє вчасно почати терапевтичні втручання і запобігти розвитку тяжкої інвалідизації та соціальної дезадаптації. Алгоритм обстеження дітей раннього віку з РАС, який надає можливість виявити приховані епілептичні напади, структурні зміни мозку та метаболічні порушення, повинен включати застосування методів ЕЕГ, МРТ головного мозку, метаболічних і генетичних досліджень. Залежно від результатів ЕЕГ-дослідження призначається патогенетична терапія з включенням антиконвульсантів, препаратів метаболічної та нейропротекторної дії.

Отже, патофізіологічні зміни, які зумовлюють поєднання РАС і епілепсії у дітей недостатньо вивчені та зрозумілі. На сьогодні обидва розлади вважаються наслідком порушеного функціонування великомасштабних нейронних мереж та ушкодження корково-підкоркових зв'язків, в основі яких можуть лежати пренатальні ускладнення, генетичні фактори, вплив екологічних чинників або так звані епігенетичні фактори, що потребують подальшого вивчення.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, US, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(6):1–23. DOI: 10.15585/mmwr.ss6706a1.
2. Christensen DL, Braun KVN, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, US, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2018;65(13):1–23. DOI: 10.15585/mmwr.ss6706a1.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. DOI:10.1176/appi.books.9780890425596.
4. Марценковський ІА, Марценковська ІІ. Розлади аутистичного спектра: фактори ризику, особливості діагностики й терапії. Міжнародний неврологічний журнал. 2018;(4). Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2018_4_13.
5. Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 червня 2015 р. № 341. Доступно: <https://neuronews.com.ua/ua/issue-article-1565/Rozladi-autistichnogo-spektra-roztladi-zagalnogo-rozvitku-#gsc.tab=0>.
6. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:81–102. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044318.
7. Siu MT. Epigenetics of autism spectrum disorder. *Adv Exp Med Biol*. 2017;978:63–90. DOI: 10.1007/978-3-319-53889-1_4.
8. Waye MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(4):228–44. DOI: 10.1111/pcn.12606.
9. Havdahl KA, Bishop SL, Surén P, Øyen AS, Lord C, Pickles A, et al. The influence of parental concern on the utility of autism diagnostic instruments. *Autism Res*. 2017;(10):1672–86. DOI: 10.1002/aur.1817.
10. Eom S, Fisher B, Dezort C, Berg AT. Routin developmental, autism, behavioral, and psychological screening in epilepsy care settings. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(11):1100–5. DOI: 10.1111/dmcn.12497.
11. Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, et al. Convergence of genes and cellular pathway dysregulated in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*. 2014;94(5):677–94. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.03.018.
12. Olson H, Shen Y, Avallone J, Sheidley BR, Pinsky R, Bergin AM, et al. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol*. 2014;75(6):943–58. DOI: 10.1002/ana.24178.
13. Woodbury-Smith M, Scherer SW. Progress in the genetics of autism spectrum disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(5):445–51. DOI: 10.1111/dmcn.13717.
14. Кириллова ЛГ, Мирошников АА, Лисица ВВ, Грабовенская ІЕ, Михайлец ЛЛ. Синдром ХХУУ как пример сочетания метаболической эпилептической энцефалопатии и расстройства аутистического спектра с генетической детерминацией. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;2:153–9. DOI: 10.22141/2224-0713.2.72.2015.78409.
15. Глухова ЛЮ. Аутистический эпилептиформный регресс. Русский журнал детской неврологии. 2012;7(1):21–30. Доступно: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17797179>.
16. Tuchman R. Autism and epilepsy: what has regression got to do with it? *Epilepsy Curr*. 2006;6(4):107–11. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2006.00113.x.
17. Tuchman R, Hirtz D, Mamounas LA. NINDS epilepsy and autism spectrum disorders workshop report. *Neurology*. 2013;81(18):1630–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f482.
18. Мухин КЮ. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия. Русский журнал детской неврологии. 2012;7(1):3–20. Доступно: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17797176>.
19. Кирилова ЛГ, Ткачук ЛІ, Мірошников ОО, Грабовенська ІО, Сілаєва ЛЮ, Юзва ОО. Діагностика когнітивної епілептиформної дезинтеграції з розладами аутистичного спектру у дітей раннього віку. *Perinatologiya i pediatriya*. 2016;2(66):106–11. DOI: 10.15574/PP.2016.66.106.
20. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2008;64(7):577–82. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.04.030.
21. Besag FM. Epilepsy in patients with autism: link, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1–10. DOI: 10.2147/NDT.S120509.
22. Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E, Gillberg C, Olsson I. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia*. 2005;46:918–23. DOI: 10.1371/journal.pone.0067797.
23. El Achar CM, Spence SJ. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;47:183–90. DOI: 10.7156/najms.2015.0803113.
24. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;51(4):522–30. DOI: 10.1111/epi.13670.
25. Jeste SS, Tuchman R. Autism spectrum disorder and epilepsy: two sides of the same coin? *J Child Neurol*. 2015;30(14):1963–71. DOI: 10.1177/0883073815601501.
26. Kim HL, Donnely JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in tertiary care center. *Epilepsia*. 2016;47:394–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00434.x.
27. Millichap JG. EEG Epileptiform Discharges in "Healthy" Children. *Pediatric Neurology Briefs*. 2010;24(8):61–2. DOI: 10.15844/pedneurbriefs-24-8-5.
28. Baird G, Robinson RO, Boyd S, Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:604–8. DOI: 10.1017/S0012162206001265.
29. McVicar KA, Ballaban-Gil K, Rapin I, Moshé SL, Shinnar S. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology*. 2005;65:129–31. DOI: 10.1212/01.wnl.0000167193.53817.0f.
30. Kanemura H, Sano F, Tando T, Sugita K, Aihara M. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(3):232–7. DOI: 10.2147/NDT.S143966.
31. Kumaraku AT, Bushati A, Shehu S, Tomori A, Babo R, Rado, et al. Epilepsy in autism spectrum disorders. *EJPN*. 2015;19:58. DOI: 10.1016/S1090-3798(15)30192-6.
32. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism spectrum disorder and epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav*. 2015;47:191–201. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.03.017.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yurii H. Antypkin, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Full member of the NAMS of Ukraine, Director, ORCID: 0000-0002-8018-4393

DEPARTMENT PSYCHONEUROLOGY FOR CHILDREN

Liudmyla H. Kyrylova, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department, ORCID: 0000-0002-9879-1132

Oleksandr O. Yuzva, Junior Research Fellow, ORCID: 0000-0002-0918-4788

Oleksandr O. Miroshnykov, Junior Research Fellow, ORCID: 0000-0002-7614-6335



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Антипкін Юрій Геннадійович – директор інституту, д. м. н., проф., академік НАМН України, ORCID: 0000-0002-8018-4393

ВІДДІЛЕННЯ ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ ДЛЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Кирилова Людмила Григорівна – керівник відділення, д. м. н., ORCID: 0000-0002-9879-1132

Юзва Олександр Олександрович – молодший науковий співробітник, ORCID: 0000-0002-0918-4788

Мірошников Олександр Олександрович – молодший науковий співробітник, ORCID: 0000-0002-7614-6335



SUMMARY

From the perspective of a pediatric neurologist: complexities encountered on the continuous journey to gain a better understanding of children with autism**Yurii H. Antypkin, Liudmyla H. Kyrylova, Oleksandr O. Yuzva, Oleksandr O. Miroshnykov***Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology by O. M. Lukjanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NAMSU, 8 Platona Maiborody St., Kyiv 04050, Ukraine*

This article examines the ever-present challenges of diagnosing and treating young children, who are on the spectrum of autism disorders (afflicted with ASD) from the standpoint of a pediatric neurologist (versus a psychiatrist). The presented clinical observations, reflect the complexity of the diagnostic process. The localization of the epileptiform changes in the children that have been diagnosed to be on the spectrum of ASD are shown.

Materials and methods. In the study we examined 53 children, who exhibited ASD symptoms. Age of the pediatric subjects: 2–6 years (average age (4.02 ± 0.95) years, divided into two groups: 21 children in the first group (which epileptic seizures noted by a professional present adult (or parent) (or the presence of epileptic seizures in history); and 32 children in the second group, which consisted of participants who were never (neither in their past medical history nor during the course of the study) noticed to experience any type of epileptic seizure by their parents or qualified health care workers. All of the participating children had a routine EEG (up to 30 minutes) administered, and, if necessary, EEG monitoring of sleep.

Results. Children with ASD, and without epileptic seizures (Group 2), were noted to experience two dominant epileptogenic foci, the first in the fronto-central areas, and the second in the temporo-parietal area. When comparing the two groups, the prevalence of epileptogenic foci in temporo-parietal area in children of the second group was detected ($p < 0.05$). For example, the clinical case of a child of the age of 3 years 6 months, who was experiences unidentified epileptic seizures and also ASD.

Conclusions. As a result of the study, it was found that children with ASD, but without visible classical motor seizures, the localization of epileptiform focuses in the temporo-parietal lobes was predominated. The presence of epileptiform activity in the fronto-central and temporo-parietal areas can be the cause of autistic symptoms with cognitive regression.

Key words: children, epileptic encephalopathy, autism spectrum disorders.

For citation: Antypkin YH, Kyrylova LH, Yuzva OO, Miroshnykov OO. From the perspective of a pediatric neurologist: the complexities of the continuous quest to understand children on the autism spectrum. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2019;25(2):188–95.

The article was received on May 20, 2019 | For review, June 15, 2019 | Accepted for publication on June 23, 2019



Oleksandr O. Yuzva
alexandernmu@gmail.com



РЕЗЮМЕ

Проблема расстройств аутистического спектра у детей с позиции детского невролога: непрерывный процесс познания сложного ребенка**Ю. Г. Антипкин, Л. Г. Кириллова, А. А. Юзва, А. А. Мирошников***Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», ул. Платона Майбороды, 8, Киев 04050, Украина*

Авторы затрагивают проблему диагностики и лечения расстройств аутистического спектра (РАС) у детей раннего возраста с позиции детского невролога, а не психиатра. Приведенные клинические наблюдения отражают сложность процесса диагностики. Показана локализационная характеристика эпиплептиформных изменений у детей с РАС.

Материалы и методы. Обследовано 53 ребенка с симптомами РАС. Возраст детей 2–6 лет (средний возраст $4,02 \pm 0,95$ года). Дети были разделены на две группы: первую группу составил 21 ребенок, у которых родителями или медработниками отмечались эпилептические припадки (или наличие эпилептических припадков в анамнезе); вторую – 32 ребенка, у которых эпилептических припадков отмечено не было. Всем обследуемым были проведены рутинные ЭЭГ (до 30 минут), а при необходимости – ЭЭГ-мониторинг сна.

Результаты. У детей с РАС без эпилептических приступов (2-я группа) авторы отметили два доминантных эпилептогенных очага: первый – в лобно-центральных отведениях, а второй – в височно-теменных отведениях. При сравнении двух групп, было обнаружено преобладание эпилептогенного очага в височно-теменных отведениях у детей 2-й группы ($p < 0,05$). Приведен клинический случай одного ребенка в возрасте 3 лет 7 месяцев с неопознанными эпилептическими припадками и РАС.

Выводы. Установлено, что у детей с РАС без видимых классических моторных припадков преобладала локализация эпилептиформных очагов в височно-теменных отведениях. Наличие эпилептиформной активности именно в лобно-центральных и височно-теменной областях может быть причиной аутистической симптоматики с когнитивным регрессом.

Ключевые слова: дети, эпилептические энцефалопатии, расстройства аутистического спектра.

Для цитирования: Антипкин ЮГ, Кириллова ЛГ, Юзва АА, Мирошников АА. Проблема расстройств аутистического спектра у детей с позиции детского невролога: непрерывный процесс познания сложного ребенка. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины.* 2019;25(2):188–95.

Статья поступила в редакцию 20 мая 2019 | Направлена на рецензирование 15 июня 2019 | Принята в печать 23 июня 2019