Розлади аутистичного спектра як ранні порушення нейророзвитку в дітей

Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, І.О. Грабовенська
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН»

Резюме. У статті представлено та проаналізовано сучасні дані про класифікацію, патогенез й терапію розладів аутистичного спектра (РАС). Розлади аутистичного спектра розглянуті в структурі так званих порушень нейророзвитку дітей. Особлива увага приділяється питанням взаємозв'язку між епілептичними нападами, епілептоформними змінами на ЕЕГ і розвитком симптомів РАС у дітей. На підставі власних спостережень і даних літератури пропонується інтегративний підхід до діагностики РАС у дітей раннього віку.

Ключові слова: діти, розлади аутистичного спектра, аутизм, епілептичні енцефалопатії.

Розлади аутистичного спектра (РАС) — одна з найбільш важливих проблем сучасної нейропедіатрії. Це зумовлено насамперед високою поширеністю цієї патології в дитячій популяції, а також її значним впливом на якість життя дитини та її родини.

За останніми даними Центру з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, USA), поширеність РАС у США збільшилась з 1,25% у 2011-2013 рр. до 2,24% у 2014 р. та оцінювалась як 1 випадок на 68 дітей [1]. Дослідження також показують, що РАС у 4-5 разів частіше спостерігаються в хлопчиків, аніж у дівчаток. За оцінками, 1 із 42 хлопчиків та 1 зі 189 дівчаток у США мають діагноз РАС. У Південній Кореї поширеність РАС серед дітей віком від 7 до 14 років оцінюється як 1:38 [2]. Згідно з даними ООН, понад 60 мільйонів осіб у світі живуть із діагнозом «аутизм» [3].

В Україні, згідно з офіційними статистичними даними Міністерства охорони здоров'я, за 5 років (з 2009 по 2013 рік) захворюваність на РАС зросла на 194%: з 0,55 до 1,61 на 100 тис. дитячого населення [4]. Однак ми вважаємо, що ці показники є значно заниженими, враховуючи те, що більшість пацієнтів із РАС не фіксується в звітній документації, перебуваючи на обліку з такими діагнозами, як «розумова відсталість» або «затримка психомовного розвитку».

© Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, І.О. Грабовенська

Будучи раніше виключно у сфері компетенції дитячих психіатрів, аутизм мав стійку репутацію психічного захворювання, що значною мірою сприяло стигматизації пацієнтів із цим діагнозом, а також породжувало міф про його невиліковність. На жаль, до недавнього часу проблеми дітей із РАС ігнорувалися не лише на державному рівні, але й науковцями та навіть значною часткою практичних лікарів унаслідок сильного впливу медичної школи минулих літ, згідно з поглядами якої аутизм вважався різновидом дитячої шизофренії або розумової відсталості.

Однак на сьогодні накопичено значну кількість фактів, що підтверджують біологічну природу РАС, які дозволили віднести їх до групи так званих порушень нейророзвитку (neurodevelopmental disorders). Цей термін визначає патологічні стани ЦНС, які виникають у період розвитку дитини та проявляються порушеннями особистості, соціальних, рухових чи навчальних навичок. До групи порушень нейророзвитку, зокрема, належать РАС, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, порушення навчальних навичок, інтелектуальна недостатність, поведінкові розлади, дитячий церебральний параліч, порушення зору та слуху тощо [5].

На сьогодні порушення нейророзвитку в дітей є основним напрямком роботи відділення психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанними захворюваннями

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 89

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Серед них провідне місце посідає вивчення патогенезу, діагностики та лікування епілепсій та епілептичних енцефалопатій у дітей, а також їх впливу на когнітивний, соціальний та комунікативний розвиток. Спостерігаючи протягом багатьох років значну кількість дітей із різноманітними типами епілептичних нападів, ми не могли не звернути уваги на те, що серед них часто відзначаються зміни поведінки, які є характерними для розладів аутистичного спектра.

Натепер РАС визначається як гетерогенна група порушень розвитку нервової системи, які мають різноманітну етіологію, але характеризуються загальними симптомами, пов'язаними з порушеннями соціальної взаємодії, комунікації та поведінки (зокрема, стереотипність та обмеженість дій або інтересів). Таким чином, РАС розглядається як результат взаємодії генетичних чинників і навколишнього середовища, що призводить до порушення розвитку нервової системи [6].

Класичною основою до сучасного розуміння клінічних проявів розладів аутистичного спектра залишається запропонована Лорною Вінг (Lorna Wing) тріада симптомів: 1) якісні порушення соціальної взаємодії; 2) якісні порушення вербальної та невербальної комунікації, а також уяви; 3) суттєво обмежений спектр діяльності та інтересів [7].

Із метою привернення світової уваги до проблем аутизму в дітей Генеральна Асамблея ООН (за ініціативою Держави Катар) 18.12.2007 р. (Резолюція № A/RES/62/139) започаткувала Всесвітній день розповсюдження інформації про проблему аутизму, який, починаючи з 2008 року, щорічно відзначається 2 квітня [8]. Також у 2013 році Генеральний секретар ООН Пан Гі Мун у своєму Посланні до світової спільноти, крім іншого, звернув увагу на необхідність суспільства надавати людям з ознаками аутизму всебічну підтримку, зокрема робити суспільство більш інклюзивним, виявляти таланти зачеплених аутизмом людей та забезпечувати їм можливість реалізувати власний потенціал, для реалізації свого споконвічного права — жити повноцінним життям.

У клініці дитячої психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» ми спостерігаємо пацієнтів із РАС, у тому числі що поєднуються з епілептичними нападами. Раніше ми вже зверталися до проблеми взаємозв'язку РАС і епілептичних енцефалопатій, окресливши нашу думку: в більшості випадків у дітей раннього віку саме резистентні епілептичні напади або персистуюча епілептиформна активність призводять до формування РАС [9].

Типовими є ситуації (за даними психіатрів), коли розвиток дитини з перших місяців життя має аутистичний (первазивний) характер, а епілептичні напади приєднуються згодом. Однак частіше ми, неврологи, спостерігаємо формування когнітивних та поведінкових змін, що виникають після дебюту епілептичних нападів. Особливо це характерно для епілептичних енцефалопатій, при яких важкі судомні напади в поєднанні з руйнівною епілептиформною активністю на ЕЕГ призводять до когнітивних та поведінкових порушень. До них, зокрема, належать епілептичні синдроми неонатального та дитячого віку (Отахара, Веста, Ленокса — Гасто, Драве та ін.) [10].

Ми також спостерігали значну групу дітей, у яких після певного періоду нормального розвитку починався регрес мови та раніше набутих навичок, заміна цілеспрямованої поведінки стереотипною та невпорядкованою, поступово втрачався контакт з оточуючими, але при цьому епілептичні напади були відсутні. До відомих на сьогодні станів, що характеризуються наявністю персистуючої епілептиформної активності за відсутності нападів, належать синдром Ландау — Клефнера, епілепсія з продовженою пік-хвильовою активністю під час фази повільного сну (ESES-синдром), когнітивна епілептиформна дезінтеграція та дитячий аутистичний епілептиформний регрес. Останній, зокрема, характеризується розвитком у дітей раннього віку важких комунікативних порушень у результаті постійної епілептиформної активності на ЕЕГ із переважанням доброякісних епілептиформних патернів дитинства (ДЕПД). На існування таких форм епілептичних енцефалопатій, зокрема, наголошують група фахівців на чолі з К.Ю. Мухіним та деякі закордонні дослідники [11-15].

Когнітивна епілептиформна дезінтеграція визначається як симптомокомплекс набутих порушень вищих психічних функцій у дітей, асоційований із вираженою епілептиформною активністю на ЕЕГ за відсутності в них епілептичних нападів (допускається наявність поодиноких епілептичних нападів) [12].

Згідно з Керівництвом з діагностики та статистики психічних розладів 4-го перегляду (DSM-IV), РАС класифікуються як «первазивні розлади розвитку». У травні 2013 р. було оприлюднено Керівництво з діагностики й статистики психічних розладів 5-го перегляду Аме-

риканської психіатричної асоціації (DSM-V). Однією з найбільш істотних змін у класифікації РАС є те, що окремі діагнози, як-то «аутизм», «синдром Аспергера» та «PDD-NOS», замінені одним загальним терміном «розлад аутистичного спектра». Термін «РАС» є більш сучасним і підкреслює спектральний характер даної групи, до якої можуть належати пацієнти з широкою варіабельністю проявів захворювання. Таким чином, терміни «розлад аутистичного спектра» та «первазивний розлад розвитку» використовуються як синоніми та є взаємозамінними. У практичній медицині часто використовується термін «аутизм», який може означати як групу розладів аутистичного спектра в цілому, так і виключно одну з його форм, яка носить назву «аутистичний розлад», «синдром Канера» або «ранній дитячий аутизм» [6, 16].

«Первазивний» — термін, що походить від латинського слова pervāsus — «поширюватись», «проникати» та означає поняття «загальний», «всепроникаючий». Таким чином, первазивний розлад розвитку (ПРР) — розлад, що охоплює всі аспекти розвитку дитини: соціальний, мовний, когнітивний, на відміну від специфічних розладів розвитку, що стосуються лише певного компонента розвитку дитини — мови, читання, письма тощо [17].

Терміни «первазивні розлади розвитку» (PDD) і «розлади аутистичного спектра» (ASD) використовуються як синоніми та описують гетерогенну групу порушень розвитку нервової системи, які мають різноманітну етіологію, але характеризуються спільними симптомами, пов'язаними з порушеннями соціальної взаємодії, спілкування і поведінки (зокрема, стереотипність дій або інтересів). За визначенням Керівництва з діагностики та статистики психічних розладів (DSM-IV), розробленого Американською асоціацією психіатрів [6, 17, 18], поняття «розлад аутистичного спектра» включає стани:

- аутистичний розлад (синдром Канера);
- синдром Аспергера;
- синдром Ретта;
- некласифікований первазивний розлад розвитку (PDD-NOS);
- дитячий дезінтегративний розлад.

Звертаємо увагу на останні дві нозології з наведеного переліку. До них, на нашу думку, можна включати когнітивну епілептиформну дезінтеграцію та інші розлади, які не відповідають критеріям «істинного» аутизму (синдроми Канера й Аспергера). При цьому аутистичний епілептиформний регрес є більш вузьким поняттям, що характеризує зміни особистості та поведінки за аутистичним типом, які викликані патологічною ЕЕГ. Водночас когнітивна епілептиформна дезінтеграція включає широкий спектр поведінкових, когнітивних, емоційних змін, спричинених постійною епілептиформною активністю або епілептичними нападами.

Багато дітей, які страждають на РАС, мають ознаки синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розлади настрою, мови, нічного сну, харчування. Враховуючи те, що в дітей раннього віку можуть бути наявні різні проблеми з розвитком мови, рухових навичок, поведінки, когнітивних функцій, навчання, які часто поєднуються між собою та супутніми розладами (наприклад, порушення сну, проблеми з харчуванням, епілептичні напади, тривога, депресія або розлади шлунково-кишкового тракту), Christopher Gillberg запропонував акронім ESSENCE — «ранні симптоматичні синдроми, що виявляються при клінічному обстеженні нейророзвитку». Цей термін краще описує існуючу гетерогенність порушень розвитку дітей; його можна застосовувати в дітей до 3-5 років із такими проблемами, як затримка загального розвитку, порушення координації рухів, сприйняття, уваги, соціальної взаємодії, настрою, сну, поведінки, харчування [20].

Аналіз показників частоти поєднання (коморбідності) РАС та епілепсії дозволив створити гіпотезу спільності патофізіологічних механізмів двох патологій. Дослідниками в галузі нейрофізіології висловлено припущення, що генез РАС та епілепсії може бути пояснений з точки зору порушень синаптичної пластичності, які призводять до дисбалансу збудження і гальмування в мозку, який розвивається [21].

Концепція взаємодії генетичних чинників та чинників зовнішнього середовища реалізована в моделі Mottron et al., які запропонували так звану «модель тригер-поріг-ціль» (The Trigger-Threshold-Target model), що пояснює механізм ушкодження синаптичної пластичності в дітей із РАС. Згідно з цією моделлю, генетичні мутації виступають у ролі «спускового гачка», який викликає порушення організації головного мозку в осіб із низьким порогом синаптичної пластичності в основному в ділянках мозку, чутливих до змін структури кори. Ці зміни є субстратом порушень когнітивних і соціальних функцій, характерних для РАС. Таким чином, гетерогенність проявів РАС пояснюється індивідуальними особливостями синаптичної пластичності в окремих пацієнтів [22].

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 89

Синаптична пластичність — це можливість зміни сили синапсу (величини зміни трансмембранного потенціалу) у відповідь на зміну його активності [23]. Це унікальна властивість мозку ссавців лежить в основі розвитку складних форм поведінки, що базуються на засвоєному досвіді, мисленні, пам'яті, емоціях. Окрім того, синаптична пластичність відіграє важливу роль у ранньому розвитку нервової системи, а порушення механізмів пластичності все частіше пов'язують із виникненням різних нервово-психічних розладів.

Патологічні зміни в мозку, що призводять до розвитку РАС та епілепсії, є характерними для генетичних захворювань, як-то: туберозний склероз, синдроми Х-ламкої хромосоми й Ретта, а також при рідкісних варіаціях числа копій генів (CNV), що виникають de novo, наприклад мутації нейролігіну/нейрексину або мутація SHANK3, а також «інтернейропатії», що викликані мутаціями гена ARX або нейропіліну-2 (NRP2), тощо [8].

Епілептиформні порушення на ЭЭГ при розладах аутистичного спектра спостерігаються частіше, ніж у загальній популяції, та виявляються, за даними різних досліджень, у 13-84% пацієнтів, причому низькі показники були отримані при використанні лише рутинної ЕЕГ, а найвищі — при застосуванні 24-годинного ЕЕГ-моніторингу [25, 26]. Звертаємо увагу на дані Lewine et al., згідно з якими при застосуванні магнітної ЕЕГ рівень виявлення епілептиформної активності в дітей із РАС зростає до 82% [27].

Таким чином, у багатьох випадках саме епілептична енцефалопатія, що розвивається в генетично скомпрометованому мозку, стає чинником, який призводить до важких когнітивних і поведінкових порушень та формування РАС [10, 28].

На думку відомих фахівців у галузі аутизму та епілепсії Tuchman і Frye, в основі проявів аутизму лежать дисфункції нейрохімічних систем ЦНС, що може пояснювати частіший розвиток епілептичних нападів у пацієнтів із РАС [29-31].

Епілептичні напади в пацієнтів із РАС виникають значно частіше, ніж у здорових людей, і відзначаються приблизно в 11-39% пацієнтів. Деякі закордонні автори вважають, що серед дітей з аутизмом у майже третини розвивається епілепсія [32, 33]. Ця цифра є вищою в дітей з ознаками органічного ураження головного мозку (вогнищевою неврологічною симптоматикою, розумовою відсталістю) і сягає 42%, але становить лише 6-8% у дітей без розумової відсталості, супутніх неврологічних захворювань і наявності епілепсії в сімейному анамнезі [34].

Дискусійною на сьогодні є проблема застосування антиконвульсивних препаратів у терапії РАС у дітей. У США приблизно 12-15% дітей із РАС отримують препарати цієї групи [35, 36]. У 86,7% пацієнтів показаннями до призначення антиконвульсантів були епілептичні напади (в інших випадках — поведінкові та емоційні порушення) [37].

Найбільша доказова база натепер існує для солей вальпроєвої кислоти, які призначають при лікуванні генералізованих і парціальних епілептичних нападів, як стабілізатори настрою, а також для профілактики мігрені. При РАС, зокрема, вальпроати виявили свою ефективність у зменшенні проявів стереотипної поведінки в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 30 пацієнтів віком від 6 до 20 років, що тривало 8 тижнів [38]. В іншому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 27 пацієнтів віком від 5 до 15 років, що тривало 12 тижнів, вальпроєва кислота викликала зменшення стереотипної поведінки в 62% пацієнтів (плацебо — в 9%) [39]. Предиктором позитивної відповіді на лікування було досягнення терапевтичної концентрації препарату в сироватці крові 80-90 мг/мл (порівняно з 50-60 мг/мл у пацієнтів, що не мали відповіді на терапію) [39]. Препарати вальпроєвої кислоти рекомендовано призначати дітям із РАС, що мають аномальну ЕЕГ, особливо за наявності регресу раніше отриманих навичок, домінування в клініці стереотипної поведінки, агресії або імпульсивності [40, 41]. Необхідно уникати призначення вальпроатів у разі підозри на наявність у дитини мітохондріальної патології (зокрема, при підвищенні рівня молочної та піровиноградної кислот у крові), оскільки препарати вальпроєвої кислоти інгібують процеси окислення жирних кислот й окисного фосфорилювання та цикл Кребса, призводять до недостатності карнітину, гальмують цитохром С-оксидазу (комплекс IV мітохондрій) [42, 43].

Ламотриджин у дозі 4,5 мг/кг/добу застосовувався протягом 14 міс. у дослідженні за участю 13 дітей віком від 3 до 14 років із встановленим діагнозом РАС та наявністю епілептичних нападів. Зменшення симптомів РАС спостерігалось у 8 (62%) пацієнтів (Uverbant and Bauziene, 1994). У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Belsito et al. (2001) за участю 14 дітей віком від 3 до 11 ро-

ків ламотриджин у дозі 5 мг/кг/добу не виявив суттєвої переваги над плацебо для зменшення симптомів РАС [44].

Леветирацетам у середній дозі 860 мг/добу продемонстрував свою ефективність у зниженні гіперактивності, імпульсивності, частоті змін настрою та епізодів агресії в дітей із РАС (10 дітей віком від 4 до 10 років, тривалість дослідження — 4 тижні) [45]. Однак при проведенні подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження (20 дітей віком від 5 до 17 років, тривалість дослідження — 10 тижнів) леветирацетам у дозі 500-1250 мг/добу (середня доза — 862 мг/добу) не виявив суттєвої переваги в зменшенні симптомів аутизму порівняно з плацебо [46]. Леветирацетам необхідно обов'язково призначати в комбінації з вітаміном B_6 для запобігання можливим побічним ефектам препарату у вигляді поведінкових порушень [47].

Топірамат використовується як протиепілептичний препарат та засіб профілактики нападів мігрені. Ефективність і переносимість топірамату в дітей і підлітків із РАС досліджувались у відкритому ретроспективному дослідженні, проведеному University of Pittsburgh School of Medicine. Препарат у дозі 235±88 мг/добу отримували 15 пацієнтів (12 чоловіків, 3 жінки, вік — 14,7±3,3 року). Тривалість лікування становила 25±16 тижнів. Топірамат виявився ефективним у корекції поведінки, гіперактивності та дефіциту уваги. Ефективність лікування оцінювалась за шкалами Clinical Global Impressions scale (CGI-GI) та Conners Parent Scale (CPS) [48]. Призначення топірамату у вигляді додаткового препарату також може бути виправданим для корекції збільшення маси тіла при лікуванні РАС атиповими антипсихотиками (наприклад, рисперидоном)[49]. Також препарат можна призначати дітям із РАС за наявності дерматиломанії (нав'язливе обсмикування шкіри) або трихотиломанії (нав'язливе висмикування волосся) та інших проявів нав'язливої або стереотипної поведінки [50].

Хоча в більшості керівництв із лікування РАС як найбільш ефективний метод втручання рекомендована поведінкова терапія, на жаль, вона вимагає витрати значних коштів і часу й може тривати роками, при цьому не завжди досягаються оптимальні результати. В Україні відсутня систематична підготовка фахівців із поведінкової терапії для дітей із РАС. Зважаючи на ці факти, зростає роль медикаментозного лікування, яке може підвищити результати поведінкових методів терапії. Слід пам'ятати, що призначення психотропних препаратів, які знаходяться в компетенції дитячих психіатрів, є можливим лише з 6 років, до цього віку з медикаментозних препаратів у нашому арсеналі залишаються тільки антиконвульсанти й препарати нейрометаболічної та нейропротекторної дії.

Ми вважаємо, що підбір терапії в кожному випадку повинен здійснюватися індивідуально з урахуванням результатів клініко-інструментального обстеження. Нерідко біохімічні обстеження (визначення рівня лактату й пірувату) дозволяють виявити мітохондріальну недостатність у дитини і, як результат, запідозрити генетичне захворювання. Нами розроблені власні підходи до корекції мітохондріальної недостатності в дітей. Препарати, які призначаються, стимулюють синтез АТФ у мітохондріях і знижують рівень лактату: коензим Q_{10} (4 мг/кг/добу), вітамін Е (200-400 мг/добу), фолієва кислота (0,5-2,5 мг/кг/добу), L-аргінін (500 мг/кг/добу, внутрішньовенно крапельно), тіамін і рибофлавін (по 50 мг/добу). Важливим є також індивідуальний підбір антиконвульсивної, а за потреби — психотропної терапії.

Як ілюстрацію наводимо клінічне спостереження за пацієнтом із проявами РАС, які розвинулися на тлі персистуючої епілептиформної активності.

Дівчинка М., 5,5 років, надійшла в клініку дитячої психоневрології зі скаргами батьків на відсутність у дитини контакту з навколишнім середовищем, негативізм, погану концентрацію уваги, гіперактивний і безладний характер поведінки, відсутність цілеспрямованої мови. З анамнезу відомо, що дитина народилася від другої вагітності (вік матері на момент вагітності становив 33 роки), яка перебігала на тлі прееклампсії, артеріальної гіпертензії та набряків у терміні 35 тижнів. Пологи в 36-37 тижнів пройшли природним шляхом. Народилася з масою тіла 2850 г, довжиною тіла — 51 см, окружністю голови — 33 см, окружністю грудної клітки — 31 см. За шкалою Апгар отримала 5/7 балів. При виписці проведено нейросонографію, за результатами якої виявлено ознаки одиничної кісти в проекції каудо-таламічної вирізки справа. Ранній розвиток відбувався відповідно до вікових норм. З 1 року 2 міс. відмічався регрес розвитку, втрата слів, дитина стала малоініціативною, розгальмованою, з'явилися стереотипні рухи в руках. Спостерігається в психіатра з діагнозом «Органічний розлад особистості. Розумова відсталість легкого ступеня. Порушення експресивної мови»

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 89

(шифри МКХ-10 F70.0, F07.9, F80.1). Регулярно проходить курси відновного лікування.

Неврологічний статус: голова правильної форми, очні щілини D=S, сформовані правильно. Зіниці округлі D=S, фотореакція жвава. Рухи очних яблук — у повному обсязі. Точки виходу n. trigeminus — не чутливі. Обличчя симетричне. Язик у порожнині рота — по середній лінії. Ковтання, фонація — не порушені. М'язовий тонус — незначно знижений, D=S. Сухожилково-періостальні рефлекси — торпідні, D=S. Патологічні симптоми — негативні. Черевні рефлекси — +, симетрично. Хода не порушена. Координаторні розлади відсутні. Функцію тазових органів контролює. Спостерігається порушення експресивної мови (говорить близько 10 слів), спілкується переважно за допомогою вигуків, жестів, вибірково реагує на звернену мову, інструкції виконує за бажанням. При огляді стереотипні рухи у вигляді стрибків на місці, біг по колу, плескання в долоні. Сюжетно-рольова гра відсутня.

При ЕЕГ-дослідженні на фоні виражених дифузних неспецифічних змін біоелектричної активності головного мозку виявлено дифузну, з проявами білатеральної синхронізації, епілептиформну активність, із амплітудним домінуванням у конвекситальних відділах у вигляді розрядів комплексів пік-хвиля, із частотою 2,5-3,5 Гц та амплітудою (А) до 700-800 мкВ, також періодично виникають розряди комплексів гостра-повільна хвиля з амплітудою до 500 мкВ у лобно-центральних відведеннях із проявами білатеральної синхронізації з акцентом зліва (рис. 1, 2).

Проведене медико-генетичне консультування з визначенням каріотипу (каріотип: 46, ХХ; жіночий каріотип, хромосомні аномалії відсутні). Генетичний аналіз на синдром Ретта — негативний.

МРТ головного мозку: МР-ознаки змішаної гідроцефалії, кісти прозорої перегородки, арахноїдальної кісти лівої скроневої ділянки, кісти шишкоподібної залози, синдром «порожнього» турецького сідла.

Дитина консультована психіатром, психологом, логопедом виявлено ознаки якісних порушень взаємодії та комунікативних функцій, зниження когнітивних функцій, порушення формування експресивної мови у вигляді загального недорозвинення мови 1-го рівня, стереотипний руховий розлад.

З огляду на наявність епілептиформних патернів на ЕЕГ і наявність у дитини структурних змін мозку, запідозрена так звана «подвійна патологія» в механізмі розвитку когнітивних порушень і процесів дозрівання мозку з розвитком когнітивної епілептиформної дезінтеграції.

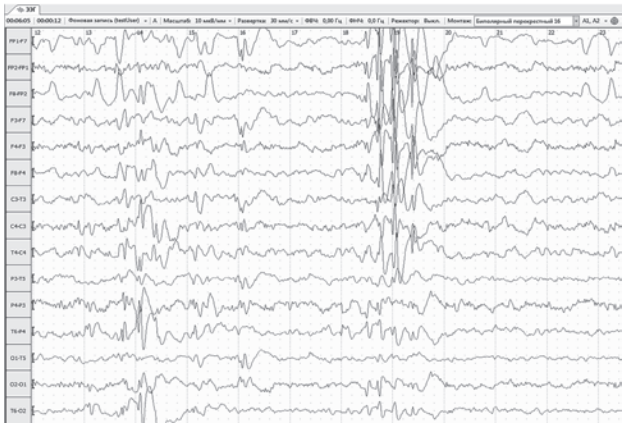

Рисунок 1 ЕЕГ пацієнта з когнітивною епілептиформною дезінтеграцією

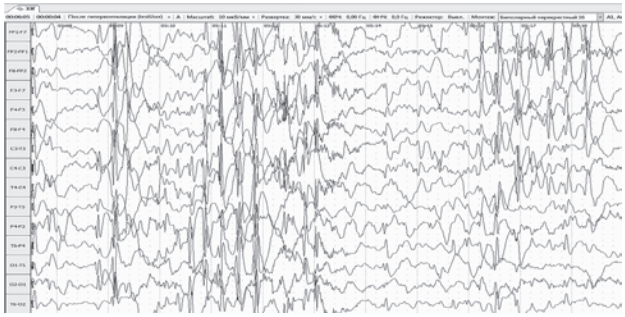

Рисунок 2 ЕЕГ пацієнта з когнітивною епілептиформною дезінтеграцією

Призначено протисудомну терапію: леветиратам у дозі 1000 мг на добу (30 мг/кг). При повторному огляді через 4 місяці відзначалася позитивна динаміка в поведінці дитини: покращилася концентрація уваги, зменшилася рухова розгальмованість, стало більше слів у розмові, поведінка була цілеспрямованішою.

На нашу думку, ситуація яка склалася на сьогодні в Україні з надання допомоги дітям, що страждають на РАС, є надзвичайно складною. Немає сумнівів, що корекція поведінкових та емоційних розладів, які наявні в таких дітей, є компетенцією дитячих психіатрів. Однак насамперед діти з проявами РАС, особливо раннього віку (до 3 років), мають пройти повне обстеження в дитячого невролога з використанням додаткових методів обстеження (ЕЕГ-моніторинг, нейровізуалізація, генетичне консультування) та лише за відсутності неврологічної патології передаватися психіатру. Надто ранній та поспішний діагноз «дитячий аутизм» призводить до відмови від пошуку можливої причини виникнення симптомів захворювання (епілептичні та епілептиформні розлади, нейрометаболічні порушення в рам-

ках спадкових захворювань), ігнорування можливого патогенетичного лікування.

Із 2010 року відділення дитячої психоневрології нашого інституту вперше в Україні стало ініціатором вивчення когнітивних порушень та розладів аутистичного спектра в дітей раннього віку з позиції не психіатра, а дитячого невролога. На нашу думку, великий відсоток розладів аутистичного спектра пов'язаний з орфанними захворюваннями, першими проявами яких можуть бути епілептичні напади, що формують епілептичні енцефалопатії з проявами когнітивної дезінтеграції та РАС. У рамках проекту діти з розладами аутистичного спектра та орфанними захворюваннями проходять всебічне обстеження в нашому відділенні, що тісно співпрацює з іншими провідними науковими установами Національної академії медичних наук України. Останнім часом налагоджено систему консультування онлайн та за допомогою засобів телемедицини. На цей момент у відділенні виконується комплексна науково-дослідна робота: «Розробити алгоритми ранньої діагностики й комплексної терапії розладів аутистичного спектра в дітей на підставі вивчення механізмів їх розвитку». Раніше в Україні майже відсутніми були комплексні та систематизовані наукові дослідження мультидисциплінарного характеру розладів аутистичного спектра та орфанних захворювань, хоча саме такий науково-практичний підхід є єдино правильним із позиції доказової медицини.

Список використаної літератури

1. Zablotsky B. et al. Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014. National. Health Interview Survey Article. — 2015.
2. Kim Y.S., Leventhal B.L., Koh Y.J. et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample // Am. J. Psychiatry. — 2011. — Vol. 168 (9). — P. 904-12.
3. Isaksen J. et al. Autism spectrum disorders — are they really epidemic // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2013. — Vol. 17 (4). — P. 327-33.
4. 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.
5. Neurodevelopmental Disorders. America's Children and the Environment. Third Edition, Updated October. — 2015. Режим доступу: https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/ace3_neurodevelopmental.pdf
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). — Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2000.
7. Wing, L. & Gould, J. Severe Impairments of Social Interaction and Associated Abnormalities in Children: Epidemiology and Classification // Journal of Autism and Developmental Disorders. — 1979. — Vol. 9. — P. 11-29.
8. Парламентські слухання «Освіта, охорона здоров'я та соціальне забезпечення дітей із порушеннями психофізичного розвитку: проблеми та шляхи їх вирішення». 4 червня 2014 року. Стенограма засідання. Режим доступу: http://kno.rada.gov.ua/komosviti/control/uk/publish/article?art_id=61951&cat_id=59256
9. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Погляд невролога на проблему розладів аутистичного спектру у дітей // Соціальна педіатрія та реабілітологія. — 2013. — № 2 (5). — С. 66-72.
10. Tuchman R., M.D. Autism and Epilepsy: What Has Regression Got to Do with It? // Epilepsy Curr. — 2006. — Vol. 6 (4). — P. 107-111.
11. Panayiotopoulos C.P. A clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Blandon Medical Publishing; UK. — 2004. — 277 p.
12. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия // Русский журнал детской неврологии. — 2012. — Т. 7, № 1. — С. 3-20.
13. Миронов М.Б. Изменения на ЭЭГ при когнитивной эпилептиформной дезинтеграции и эпилептических энцефалопатиях, ассоциированных с доброкачественными эпилептоформными паттернами детства / М.Б. Миронов // Русский журнал детской неврологии. — 2012. — Т. VII, вып. 1. — С. 27-34.
14. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс / Л.Ю. Глухова // Русский журнал детской неврологии. — 2012 — Т. 7, № 1 — С. 21-30.
15. Canitano R., Zappella M. Autistic epileptiform regression // Funct. Neurol. — 2006. — Vol. 21 (2). — P. 97-101.
16. Caronna E.B. et al. Autism spectrum disorders: clinical and research frontiers // Arch. Dis. Child. — 2008. — Vol. 93 (6). — P. 518-23.
17. Johnson C.P., Myers S.M. American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders // Pediatrics. — 2007. — Vol. 120. — P. 1183.
18. Wing L., Gould J., Gillberg C. Autism spectrum disorders in the DSM-V: better or worse than the DSM-IV? // Res. Dev. Disabil. — 2011. — Vol. 32. — P. 768.
19. Bourgeron T. The genetics and neurobiology of ESSENCE: The third Birgit Olsson lecture // Nord. J. Psychiatry. — 2016. — Vol. 70 (1). — P. 1-9.
20. Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations // Res. Dev. Disabil. — 2010. — Vol. 31 (6). — P. 1543-51.
21. Brooks-Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: Are there common developmental mechanisms? // Brain & Development — 2010. — Vol. 32. — P. 731-738.
22. Mottron L. et al. Linking neocortical, cognitive, and genetic variability in autism with alterations of brain plasticity: the Trigger-Threshold-Target model // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2014. — Vol. 47. — P. 735-52.
23. Citri A.I., Malenka R.C. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms // Neuropsychopharmacology. — 2008. — Vol. 33 (1). — P. 18-41.
24. Brooks-Kayal A. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children // Epilepsia. — 2011. — Vol. 52 (suppl. 1). — P. 13-20.
25. Kagan-Kushnir T., Roberts S.W., Snead O.C. Screening electroencephalograms in autism spectrumdisorders:

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 89

evidence-based guideline // J. Child. Neurol. — 2005. — Vol. 20. — P. 197-206.
26. Myers S.M., Johnson C.P., Council on Children with Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders // Pediatrics. — 2007. — Vol. 120 (5). — P. 1162-82.
27. Lewine J.D. et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders // Pediatrics. — 1999. — Vol. 104 (3Pt 1). — P. 405-418.
28. Frye R.E. et al. Neuropathological Mechanisms of Seizures in Autism Spectrum Disorder // Front. Neurosci. — 2016. — Vol. 10. — P. 192.
29. Frye R.E. A review of traditional and novel treatments for seizures inautism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel // Front. Public. Health. — 2013. — Vol. 13. — 1. — P. 31.
30. Scott R.C., Tuchman R. Epilepsy and autism spectrum disorders: Relatively related // Neurology. — 2016. — Vol. 12. — 87 (2). — P. 130-31.
31. Jeste S.S., Tuchman R. Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: Two Sides of the Same Coin? // J. Child. Neurol. — 2015. — Vol. 30 (14). — P. 1963-71.
32. Ballaban-Gil K., Tuchman R. Epilepsy and epileptiform EEG: association with autism and language disorders // Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. — 2000. — Vol. 6. — P. 300-308.
33. Pavone P. et al. Epilepsy is not a prominent feature of primary autism // Neuropediatrics. — 2004. — Vol. 35. — P. 207-210.
34. Tuchman R. Treatment of seizure disorders and EEG abnormalities in children with autism spectrum disorders // J. Autism Dev. Disord. — 2000. — Vol. 5. — P. 485-9.
35. Langworthy-Lam K., Aman M., Van Bourgondien M. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina // Child Adolesc. Psychopharmacol. — 2002. — Vol. 12 (4). — P. 311-21.
36. Aman M.G., Van Bourgondien M.E., Wolford P.L., Sarphare G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. — 1995. — Vol. 34 (12). — P. 1672-81.
37. Di Martino A., Tuchman R.F. Antiepileptic drugs: affective use in autism spectrum disorders // Pediatr. Neurol. — 2001. — Vol. 25 (3). — P. 199-207.
38. Hollander E., Soorya L., Wasserman S., Esposito K., Chaplin W., Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder // J. Neuropsychopharmacol. — 2006. — Vol. 9 (2). — P. 209-13.
39. Hollander E. et al. Divalproex Sodium vs Placebo for the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders // Neuropsychopharmacology. — 2010. — Vol. 35 (4). — P. 990-998.
40. Hollander E., Dolgoff-Kaspar R., Cartwright C., Rawitt R., Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders // J. Clin. Psychiatry. — 2001. — Vol. 62 (7). — P. 530-34.
41. Childs J.A., Blair J.L. Valproic acid treatment of epilepsy in autistic twins // J. Neurosci. Nurs. — 1997. — Vol. 29 (4). — P. 244-48.
42. Finsterer J., Mahjoub S.Z. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders.Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. Informa Healthcare. — 2012.
43. Silva M.F., Aires C.C., Luis P.B. et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review // J. Inherit. Metab. Dis. — 2008. — Vol. 31. — P. 205-216.
44. Belsito K.M. et al. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Journal of Autism and Developmental Disorders. — 2001. — Vol. 31 (2). — P. 175-181.
45. Rugino T.A., Samsock T.C. Levetiracetam in autistic children: an open-label study // J. Dev. Behav. Pediatr. — 2002. — Vol. 23 (4). — P. 225-30.
46. Wasserman S., Iyengar R., Chaplin W.F., Watner D., Waldoks S.E., Anagnostou E., Soorya L., Hollander E. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2006. — Vol. 21 (6). — P. 363-7.
47. Davis G.P., McCarthy J.T., Magill D.B., Coffey B. Behavioral effects of levetiracetam mitigated by pyridoxine // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. — 2009. — Vol. 19 (2). — P. 209-11.
48. Hardan A.Y., Jou R.J., Handen B.L. A retrospective assessment of topiramate in children and adolescents with pervasive developmental disorders // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. — 2004. — Vol. 14 (3). — P. 426-32.
49. Canitano R. Clinical experience with Topiramate to counteract neuroleptic induced weight gain in 10 individuals with autistic spectrum disorders // Brain Dev. — 2005. — Vol. 27 (3). — P. 228-32.
50. Jafferany M., Shireen F., Ibrahim A. An Open-Label Trial of Topiramate in the Treatment of Skin Picking in Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified Prim Care Companion // J. Clin. Psychiatry. — 2010.

Надійшла до редакції 24.03.2017 р.

AUTISM SPECTRUM DISORDERS AS EARLY NEURODEVELOPMENTAL DEFECTS IN CHILDREN

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov, I.O. Hrabovenska

Abstract

The article presents and analyzes modern data on the classification, pathogenesis, and therapy of autistic spectrum disorders. Autistic spectrum disorders are considered to be in the structure of the so-called neurodevelopmental disorders in children. Special attention is paid to the relationship between epileptic seizures, epileptiform changes in EEG and the development of symptoms of ASD in children. Based on our own observations and literature data, an integrative approach to the diagnosis of ASD in young children is proposed.

Keywords: children, autistic spectrum disorders, autism, epileptic encephalopathy.