

Нейрометаболичні порушення в патогенезі епілептичних енцефалопатій і розладів аутистичного спектра в дітей

Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, О.О. Юзва
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Резюме. У роботі наведено огляд сучасних даних наукової літератури стосовно проблеми взаємозв'язку між розладами аутистичного спектра в дітей та епілептичними енцефалопатіями. Розглянуто погляди на роль порушень окремих ланок метаболізму в патогенезі цих захворювань, підходи до діагностики та лікування. Концепція спільного патогенезу цих двох розладів дозволяє висунути припущення стосовно причинно-наслідкового зв'язку між розладами аутистичного спектра та епілептичними енцефалопатіями.

Ключові слова: розлади аутистичного спектра, епілептичні енцефалопатії, нейрометаболичні порушення.

Розлади аутистичного спектра (РАС) у дітей «на слуху» не тільки у фіхівців-неврологів і психіатрів, але й у медичних працівників інших спеціальностей. Поширеність РАС продовжує збільшуватися з кожним роком як в Україні, так і в усьому світі [1, 2]. Незважаючи на цей факт, все ще відсутні єдині стандарти медичного обстеження та лікування дітей із РАС. Багато питань діагностики і лікування РАС та супутніх розладів у дітей даної групи залишаються дискусійними. Попри впровадження Уніфікованого протоколу допомоги дітям із РАС [3], фахівцю доводиться щоденно мати справу з великим обсягом нової інформації, яку він отримує з наукових джерел та засобів масової інформації. На жаль, часто ця інформація є мало-структурованою та розрізною, що призводить до відсутності узагальнених уявлень про РАС як про складну гетерогенну групу захворювань.

Відомо, що серед дітей із РАС значно поширеними є супутні медичні розлади, такі як епілептичні напади, порушення сну, шлунково-кишкові розлади, метаболічні порушення тощо. У науковій літературі продовжується обговорення стосовно взаємозв'язку поді-

бних порушень та РАС. Відомо, що в дітей із РАС можуть спостерігатися як класичні метаболічні захворювання (наприклад, фенілкетонурія, мітохондріальні захворювання, дефіцит біотинідази), так і метаболічні порушення, що не мають конкретної нозологічної назви (наприклад, мітохондріальна дисфункція) [4]. Метаболічні захворювання можуть проявлятися як у перші місяці життя (фенілкетонурія), так і мати більш пізній дебют на першому або другому році життя (дефіцит біотинідази, цероїдний ліпофусциноз), призводити до виникнення епілептичних нападів та регресу раніше набутих навичок, а також формування аутистичного фенотипу [4, 5].

Нещодавні дослідження показали роль таких порушень патофізіологічних процесів, як окисно-відновні процеси, мітохондріальний метаболізм, обмін фолатів, карнітину, пуринів та піримідинів при РАС. Подібні метаболічні порушення також можуть спостерігатися при деяких генетичних синдромах, які часто супроводжуються РАС, серед яких синдром Ретта, Ангельмана, Фелана — Мак-Дерміда, РТЕН-асоційовані синдроми, септо-оптична дисплазія, синдром дуплікації 15q11-q13 тощо [6, 4].

Діагностика метаболічного захворювання або метаболічних порушень у конкретного пацієнта з РАС може відігравати значну роль у виборі тактики лікування. Деякі метаболічні розлади потребують специфічного лікування, яке здатне в багатьох випадках покращити перебіг епілептичних нападів та завдяки цьому зменшити прояви РАС. Зважаючи на ці факти, роль своєчасного медикаментозного лікування, зокрема антиконвульсивної терапії, є вирішальною, оскільки може в багатьох випадках попередити втрату когнітивних функцій у дитини.

У роботі ми спробуємо проаналізувати відомі на сьогодні дані стосовно нейрометаболічних порушень, які лежать в основі розвитку РАС та епілептичних енцефалопатій, підходи до їх діагностики та лікування.

РАС та епілептичні енцефалопатії. Епілептичні енцефалопатії (ЕЕ) є особливо важкими формами епілепсії, які викликають когнітивний та поведінковий дефіцит, у тому числі порушення соціальних та комунікативних навичок, що є ознакою РАС [7]. Відомо, що епілептичні енцефалопатії здатні призводити до розвитку РАС як унаслідок резистентних епілептичних нападів, так і за їх відсутності внаслідок впливу персистуючої епілептиформної активності. Відомо, що епілептиформна активність може порушувати розвиток мозку за допомогою багатьох механізмів, таких як порушення нейротрансмітерних систем нейрональних зв'язків [8]. Деякі форми ЕЕ, такі як синдроми Веста або Ландау — Клеффнера, особливо пов'язані з розвитком РАС, проте в багатьох випадках ми не можемо встановити чітку синдромологічну форму ЕЕ. У більшості випадків епілептичні напади в дітей із РАС залишаються непомітними батьками та діагностуються під час огляду в клініці. Також ЕЕ має бути запідозреною в дітей із РАС, які мають знижений інтелект, більш важкі проблеми із соціалізацією, а також більшу вираженість гіперактивної поведінки. Для таких дітей характерними є висока частота регресу навичок в анамнезі, відхилень у неврологічному статусі та проявів ураження головного мозку порівняно з дітьми з РАС без епілептичних нападів.

Оскільки клінічні прояви метаболічних порушень, які ведуть до розвитку ЕЕ та РАС, часто є неспецифічними, під час обстеження дитини з РАС лікар має звертати увагу

на можливі клінічні прояви не тільки з боку нервової системи, а й інших органів і систем. Наприклад, діти з мітохондріальними порушеннями можуть мати різні прояви з боку нервової системи, м'язів, внутрішніх органів або психічні порушення [6, 9]. Тому повинна бути настороженість та націленість на виявлення метаболічних порушень під час обстеження дітей із РАС.

Поширеність епілептичних нападів серед дітей із РАС є значно вищою, ніж у загальній популяції, та становить, за різними даними, від 5 до 46%. Епілептичні напади в даній групі дітей переважно є резистентними до традиційної антиконвульсивної терапії, зважаючи на їх нейрометаболічне походження [10].

Наявність у дитини з РАС епілептичних нападів має виражену кореляцію з низьким рівнем інтелекту, важким перебігом розладу та високим рівнем смертності. Значна частка генетичних синдромів та метаболічних захворювань, які мають у структурі РАС, також характеризуються високим ризиком появи епілептичних нападів. Також РАС та епілептичні напади часто виявляються в дітей із такими метаболічними порушеннями, як мітохондріальна дисфункція, порушення обміну фолатів, холестерину, а також амінокислот із розгалуженими бічними ланцюгами [9].

Серед дітей із РАС дуже поширеними є субклінічні епілептиформні порушення. За даними досліджень, під час яких використовувався тривалий ЕЕГ-моніторинг або магнітна ЕЕГ, їх поширеність становить 61-100%. Отримані дані дозволили вважати, що субклінічні епілептиформні порушення можуть чинити негативний вплив на когнітивні та поведінкові функції, подібний до епілептичних нападів. Такі дослідження дозволили висунути гіпотезу, що діти з РАС, які мають субклінічні епілептиформні порушення, мають специфічний когнітивний фенотип, подібний до дітей із РАС та епілептичними нападами [11].

Порушення обміну нейромедіаторів. Дані окремих досліджень вказують на наявність у дітей із РАС порушень таких нейромедіаторів, як допамін, норадреналін, серотонін, глутамат, ацетилхолін та гамма-аміномасляна кислота (ГАМК). Такі порушення можуть виникати внаслідок деяких мутацій або бути вторинними відносно інших метаболічних розладів. Наприклад,

дефіцит фолієвої кислоти або тетрагідробіоптерину може призводити до зниження продукції моноамінових нейромедіаторів (допамін, норадреналін, серотонін).

Провівши визначення концентрації ГАМК у плазмі крові 80 дітей віком 1-7 років (середній вік $3,22 \pm 1,21$ року), що перебували на обстеженні у відділенні психоневрології нашого інституту, було встановлено статистично вірогідне зменшення концентрації ГАМК у плазмі крові виключно тих дітей із РАС, що мають супутні епілептичні напади або епілептиформні зміни на ЕЕГ.

За результатами дослідження виявлено, що концентрація ГАМК у плазмі крові дітей із РАС, що мали клінічні епілептичні напади ($17,8 \pm 2,3$ мкг/мл) або епілептиформну активність ($18,3 \pm 1,9$ мкг/мл), на ЕЕГ була нижчою, ніж у дітей із РАС без епілептичних нападів ($25,14 \pm 7,05$ мкг/мл) та в дітей контрольної групи ($24,65 \pm 0,85$ мкг/мл) (різниця між групами статистично вірогідна, $p < 0,001$) [12].

Враховуючи, що ГАМК утворюється в мозку шляхом декарбоксілювання глютамінової кислоти, то одним із пояснень низької концентрації ГАМК у плазмі крові хворих може бути те, що за умови епілептичних нападів знижується активність ферменту, який бере участь у синтезі ГАМК, — глутаматдекарбоксілази, що веде до порушення балансу між збуджуючою та гальмівною системами нейромедіаторів мозку та потенційно призводить до збільшення ризику виникнення повторних епілептичних нападів [13].

Серед інших порушень обміну нейромедіаторів, які відіграють роль у патогенезі РАС, встановлена роль окситоцину у виникненні соціальних порушень. Останні дослідження показали, що інтраназальне приймання однієї дози окситоцину активує активність ділянок мозку, відповідальних за соціальне сприйняття, емоційне усвідомлення, та тимчасово покращує обробку соціальної інформації, а також активну мову в дітей із РАС [14].

Обмін мелатоніну та порушення сну. Порушення сну є дуже поширеними серед дітей із РАС, особливо з епілептичними енцефалопатіями. Епілептичні напади під час сну зазвичай розцінюються як парасомнії та включають складності із засинанням, часті нічні пробудження, міоклонії кінцівок та м'язів обличчя під час засинання та сну, порушення дихання під час сну та інші пароксизмальні феномени.

Порушення сну в дітей із РАС переважно викликане персистуючою епілептиформною активністю, яка може займати весь нічний сон. Епілептичні напади можуть погіршувати денне функціонування, соціальну комунікацію, поведінку, викликати тривогу й агресію та стереотипну поведінку [14].

У дітей із РАС часто порушений добовий ритм мелатоніну, який регулює настання сну. У деяких дітей знижений рівень 6-сульфатоксимелатоніну, основного метаболіту мелатоніну, який корелює з тривалістю фази глибокого повільного сну. Також у дітей із РАС виявляють зниження ацетилсеротонінметилтрансферази — ферменту, який каталізує перетворення N-ацетилсеротоніну до мелатоніну. Також можливий взаємозв'язок між порушеннями обміну мелатоніну та структурними змінами в шишкоподібній залозі. Останні дослідження показали, що приймання 1-3 мг мелатоніну протягом 1 тижня є ефективним у більшості дітей із порушеннями сну, а ефект від лікування тримається протягом місяця [16].

Порушення обміну фолатів. При РАС можуть спостерігатися порушення обміну різних вітамінів, зокрема фолатів, піридоксину, біотину, кобаламіну та карнітину.

Часто в дітей із РАС виявляють поліморфізм деяких ключових ферментів фолатного циклу, наприклад метилентетрагідрофолат редуктази або дигідрофолатредуктази. Дефіцит фолатів або порушення функції ферментів, що метаболізують гомоцистеїн (MTHFR, CBS, MTR, MTRR), призводять до накопичення гомоцистеїну в клітинах та підвищення його рівня в плазмі крові. Гомоцистеїн має системну токсичну дію, пов'язану з ушкодженням функції ендотелію, та, за деякими даними, негативно впливає на психомовний розвиток і соціалізацію [17].

Поєднання РАС та епілептичних нападів можливо в дітей із церебральним дефіцитом — розладом, що характеризується зниженням 5-метилетгідрофолату (5MTHF) — активного метаболіту фолатів у ЦНС, при нормальному його рівні в організмі. Фолати транспортуються через гематоенцефалічний бар'єр завдяки енергозалежній системі рецепторів $FR\alpha$ (folate receptor alpha). Аутоантитіла до рецепторів $FR\alpha$ можуть значно ушкоджувати їх функцію та виявлятися при церебральному дефіциті фолатів. Порушен-

ня транспорту фолатів до головного мозку може бути вторинним відносно інших порушень метаболізму, наприклад мітохондріальних захворювань. За даними різних авторів, 47-75% дітей із РАС мають антитіла до рецепторів FR α порівняно з 3% дітей і неаутистичною затримкою розвитку. Обстеження може включати виявлення аутоантитіл до рецепторів FR α , однак «золотим стандартом» діагностики церебрального дефіциту фолатів є визначення рівня 5-метиленгідрофолату в лікворі [18].

У багатьох дітей із РАС, що мають церебральний дефіцит фолатів, може спостерігатися покращення в клінічному статусі при лікуванні фоліевою кислотою, яка проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Дослідження показали, що діти з РАС та виявленими антитілами до рецепторів FR α , потребують призначення фоліевої кислоти в дозі 0,5-2 мг/кг/добу, а діти з РАС та мітохондріальною дисфункцією — в дозі 4 мг/кг/добу. Результатами дослідження було підтверджено позитивний ефект лікування дітей із РАС фоліевою кислотою у вигляді покращення комунікації, соціальної взаємодії, уваги, а також зменшення стереотипної поведінки [9].

Порушення обміну піридоксину. Піридоксин та його біологічно активна форма піридоксаль-5-фосфат відіграють провідну роль у нормальному функціонуванні більше ніж 60 різних ензимів. Піридоксаль-5-фосфат є кофактором декарбоксілази глутамінової кислоти — ензиму, який перетворює глутамінову кислоту на ГАМК. Наслідком дефіциту піридоксину або піридоксаль-5-фосфату в дітей є піридоксинзалежні епілептичні напади, які є резистентними до антиконвульсантів та мають хорошу клінічну відповідь на лікування піридоксином. Піридоксинзалежні епілептичні напади, як правило, є тоніко-клонічними, виникають у ранньому віці та з часом призводять до розвитку РАС. Переважно вони виникають унаслідок дефіциту ферменту — альфа-аміноадипінової напівальдегід-дегідрогенази (α -AASA), який виникає внаслідок мутації гена ALDH7A1 (антиквітину). Ця мутація призводить до збільшення продукції Δ 1-піперидин-6-карбоксилату, який інактивує піридоксаль-5-фосфат. Інактивація піридоксаль-5-фосфату призводить до зниження продукції декарбоксілази глутамінової кислоти, що в результаті перешкоджає синтезу ГАМК [20].

У разі підозри на піридоксинзалежні епілептичні напади необхідно визначати рівень піпеколінової кислоти в плазмі крові або лікворі або рівень напівальдегіду альфа-аміноадипінової кислоти в сечі. Також можливе секвенування гена ALDH7A1 для пошуку мутації [21].

У дітей із РАС, за даними деяких досліджень, терапія піридоксином у поєднанні з магнієм може покращувати поведінку та когнітивні функції. Згідно з іншими даними, при піридоксинзалежних епілептичних нападах піридоксин знижує частоту судом, але не має позитивного впливу на симптоми РАС [22].

Порушення обміну біотину. Дефіцит біотинідази викликається мутацією гена BTD, який розташований у сегменті p25 хромосоми 3. При ДНК-діагностиці більше ніж у 50% випадків виявляють мутації G98d7i3 і R538C. Найбільш частою мутацією при глибокій недостатності біотинідази є Q456H, при парціальній недостатності — D444H [23].

Дефіцит біотинідази призводить до зниження концентрації біотину в крові, який є незамінним кофактором деяких карбоксилаз. Зокрема, при дефіциті біотину відбувається зниження активності піруваткарбоксилази, що викликає накопичення лактату в мозку.

Клінічно дефіцит біотинідази проявляється епілептичними нападами (часто інфантильними спазмами), що виникають у віці 1-24 міс. і супроводжуються затримкою розвитку з формуванням РАС, шкірними висипаннями, себорейним дерматитом, алопецією, порушенням вигодовування, блюванням, діареєю, атрофією зорових нервів, втратою слуху, атрофією мозку та атаксією. Епілептичні напади виникають у 25-50% пацієнтів. Метаболічні тести виявляють підвищення лактату та аміаку в крові, підвищення рівня органічних кислот у сечі (β -гідроксивалеріанової, β -гідроксипропіонової, метилцитрату тощо) [24].

Стандартним лікуванням дефіциту біотинідази є приймання 10 мг біотину на добу (за іншими даними, 5-20 мг/добу та більше в деяких випадках).

Порушення обміну карнітину. Дефіцит карнітину серед дітей із РАС є достатньо поширеним. Клінічні прояви цього стану супроводжуються епілептичними нападами

з формуванням РАС. Деякі автори припускають, що дефіцит карнітину є вторинним відносно мітохондріальних порушень або наслідком гіперпродукції коротколанцюгових жирних кислот у результаті дисбалансу кишкових бактерій. Також виявлено мутації гена TMLHE, який кодує перший ензим шляхом біосинтезу карнітину 6-N-триметиллізин діоксигенази.

У кількох дослідженнях повідомлялось про покращення поведінки та соціальних навичок під час лікування L-карнітином. Спостерігається позитивна кореляція між рівнем карнітину в крові та поведінкою [25].

Порушення окисно-відновного обміну.

Деякі дослідження вказують на порушення окисно-відновного метаболізму при РАС, зокрема виявлено порушення рівня глутатіону в плазмі та клітинах імунної системи, мітохондріях та тканинах головного мозку. Також виявлено ознаки оксидантного ураження протеїнів головного мозку та ДНК клітин плазми крові в дітей із РАС.

Лікування, спрямоване на зменшення оксидантного стресу, мало значну користь у деяких дітей із РАС та ЕЕ. Дослідження показали, що обмін глутатіону може покращуватися завдяки парентеральному введенню кобаламіну, а також прийманню антиоксидантів, таких як коензим Q₁₀, вітаміни групи В, тетрагідробіоптерин, N-ацетил-L-цистеїн. Таке лікування має позитивну дію на епілептичні напади та такі симптоми РАС, як гіперактивність, порушення мови, драгівливись. Вивчається антиоксидантна терапія з використанням сульфорафану, флавоноїду лютеоніну, вітаміну С та карнозину. Також важливо, що антиоксиданти зменшують мітохондріальну дисфункцію, яка є поширеною в дітей із РАС [26].

Порушення мітохондріального обміну.

Останні дослідження показали, що близько 5% дітей із РАС відповідають критеріям класичного мітохондріального захворювання (МЗ) та не менше ніж 30% мають прояви мітохондріальної дисфункції (МД). Інші дослідження показують частоту виявлення біомаркерів мітохондріальної дисфункції на рівні 30-50%. Загалом поширеність МД серед дітей із РАС є вищою, ніж у загальній популяції. У дітей із РАС описані нові форми мітохондріальної дисфункції, при цьому лише 25% випадків із МД пов'язані з конкретною мутацією [27].

Деякі дослідники вважають, що в дітей із РАС, що мають МД, можуть бути більш важкі порушення поведінки та розумова відсталість. Не менше ніж 41% дітей із РАС та встановленим МЗ мають епілептичні напади. МД також часто діагностується в пацієнтів із РАС та епілепсією, особливо фармакорезистентною та скроневою.

Уперше зв'язок між РАС, МЗ та епілептичними нападами описаний при синдромі HEADD (гіпотонія, епілепсія, аутизм та затримка розвитку) [28]. При цьому захворюванні спостерігається дефіцит комплексів I, III і IV або значні делеції мітохондріальної ДНК.

У подальшому описано дефіцит комплексу III дихального ланцюга мітохондрій або поєднання дефіциту комплексів I і III. Оскільки дихальний ланцюг переносу електронів є заключним етапом процесу накопичення енергії, порушення роботи його компонентів призводить до зниження синтезу АТФ та енергетичного дефіциту клітини.

Також МД описана при синдромах Ретта, Фелана — МакДерміда, Ангельмана, Дауна, захворюваннях, асоційованих із мутаціями гена PTEN, синдромі дуплікації 15q11-q13, септо-оптичної дисплазії [29].

Деякі нові форми МД також мають зв'язок із РАС та епілепсією, зокрема діти з підвищеною активністю комплексу IV можуть мати генералізовані епілептичні напади або субклінічну епілептичну активність на ЕЕГ під час нічного сну, а діти з підвищеною активністю комплексу I можуть мати складні фокальні напади та спалахи мультиспайк-хвильової активності переважно в лівій півкулі.

Порушення функцій мітохондрій призводить до порушення роботи енергозалежних тканин, зокрема головного мозку. Енергозалежним є процес нейротрансмісії передачі інформації через синапси, що потребує значних витрат енергії. Мітохондрії концентруються в термінальних відділах аксонів та дендритів і відіграють значну роль у синтезі АТФ, підтримці кальцієвого гомеостазу та синаптичної пластичності.

Мітохондріальна дисфункція може порушувати роботу швидкісних нейронів, таких як ГАМКергічні інтернейрони. ГАМКергічні нейрони мають важливе значення в генерації та синхронізації високочастотних гамма-ритмів, які є важливими для оброб-

ки сенсорної інформації високого рівня, що може лежати в основі розвитку РАС [30]. Вік початку регресу при РАС збігається з часом надлишку в корі збуджуючих глутаматергічних нейротрансмітерів і рецепторів та часом швидкого росту мозку. Таким чином, це період, коли достатня кількість мітохондріальної енергії є критично необхідною. Зважаючи на важливість глутамату і ГАМК у розвитку ЕЕ, корекція цього балансу є надзвичайно важливою при РАС.

Відомо, що МД може призводити до збільшення рівня активних форм кисню, який ушкоджує нервову тканину та перешкоджає передачі нервового імпульсу в синапсах.

Глутатіон є молекулою, яка захищає клітини від активного кисню, однак його вміст у нервовій тканині в 50 разів нижчий, ніж у гепатоцитах, що робить нейрони особливо чутливими до активного кисню. Деякі дослідження вказують на те, що оксидантний стрес може бути причиною розвитку епілепсії. Обговорюється лікування епілепсії з використанням антиоксидантів. Також є гіпотеза, що одним із механізмів дії кетогенної дієти на контроль нападів є зменшення рівня оксидантного стресу. Відомо, що деякі препарати для лікування МД мають позитивний вплив на перебіг РАС, серед них L-карнітин, вітаміни групи В, вітамін Е і коензим Q₁₀. Досліджується роль деяких інших антиоксидантів, у тому числі вітаміну С, метилкобаламіну, N-ацетил-L-цистеїну, убіхінону і карнозину [6, 9].

Порушення обміну амінокислот. Порушення метаболізму фенілаланіну, амінокислот із розгалуженими ланцюгами та триптофану часто викликають епілептичну енцефалопатію і супроводжуються РАС.

Фенілкетонурія (ФКУ) — одне з найбільш поширених захворювань, спричинене порушенням обміну амінокислот, що спостерігається з частотою 1:10 тис. живих новонароджених. Це захворювання переважно еліміноване в розвинених країнах завдяки скринінгу новонароджених. ФКУ є аутосомно-рецесивним порушенням метаболізму фенілаланіну внаслідок дефіциту фенілаланінгідроксилази, що може бути викликано більш ніж 200 різними мутаціями. За відсутності лікування гіперфенілаланінемія призводить до гіпомієлінізації та загибелі клітин і синапсів у ЦНС, зниження рівня дофаміну

та серотоніну в префронтальній корі. Виявлення ФКУ в немовлят дозволяє застосовувати специфічні дієтичні добавки без вмісту фенілаланіну, що може значно покращити якість життя. Навпаки, діти з ФКУ, що не дотримуються дієти, можуть мати малий зріст та вагу, гіпопігментацію шкіри, мікроцефалію, епілептичні напади, спастичність, атаксію, агресію, гіперактивність, РАС, затримку розвитку та розумову відсталість [31, 33]. Baieli et al. не виявили РАС серед дітей, що дотримувались дієти, а неліковані діти, навпаки, в 6% мали РАС. Завдяки введенню в більшості країн скринінгу новонароджених рівень поширеності РАС при цьому захворюванні за останні 20 років зменшився з 20 до 7,5% [32]. Наявність епілептичних нападів також залежить від контролю дієти. Більш пізній початок лікування підвищує ризик розвитку епілептичних нападів та розумової відсталості. Також при фенілаланінемії в матері може мати місце фетопатія в дітей. Останнім часом для лікування ФКУ застосовують тетрагідробіоптерин (Куван).

У деяких пацієнтів із РАС описано зниження експресії шляхів синтезу триптофану внаслідок мутації TRH₂, що призводить до епілептичних нападів РАС. Також порушений метаболізм триптофану виявлено в мишей, на яких моделювалась модель прогресуючої міоклонічної епілепсії. На думку авторів, механізм розвитку РАС та епілептичних нападів при дефіциті триптофану пов'язаний із тим, що він є незамінним попередником серотоніну, кінуренової та квінолінової кислот, а також нікотинамід-аденін-динуклеотиду, які відіграють важливу роль у енергетичному обміні в мітохондріях [34].

Порушення циклу сечовини. Цикл сечовини містить азотовмісні відходи, отримані після розпаду білка. Ключовою ознакою порушень циклу сечовини є підвищення рівня аміаку крові після споживання їжі з високим вмістом білка або під час хвороби чи стресу. Симптоми включають знижений апетит, циклічне блювання, летаргію або у важких випадках кому. У деяких випадках пацієнти самі споживають низькобілкову їжу, щоб мінімізувати прояви. Можуть виникати психози, судоми, а часом пірамідні знаки. Описано кілька випадків поєднання порушень циклу сечовини з РАС, серед них у деяких дітей було виявлено дефіцит орнітин-транс-

карбамілази та аргінази, в інших — дефіцит карбаміл-фосфат-синтетази [35, 36].

Лікування, спрямоване на зменшення рівня аміаку шляхом низькобілкової дієти та призначення антиоксидантної терапії, може сприяти зменшенню проявів РАС.

Висновки

Діагностика епілептичних енцефалопатій при РАС — складне завдання, оскільки прояви є дуже гетерогенними та неспецифічними. Іноді вплив прихованих епілептичних нападів може проявлятися порушенням моторики, втомлюваністю, гіпотонією. Епілептичні напади в таких дітей зазвичай неправильно розцінюються як стереотипні рухи, істерики, манеризми, епізоди «замислення» тощо. Значною мірою ці стани виникають у структурі орфанних захворювань нервової системи, що супроводжуються порушеннями обміну речовин.

Таким чином, у дітей із нейрометаболическими порушеннями формуються епілептичні енцефалопатії, які, на нашу думку, є причиною значної частки РАС у дітей раннього віку. Хоча в дітей епілептичні напади можуть починатися вже в грудному і навіть неонатальному періоді, зазвичай вони не діагностуються до початку регресу навичок. У нашій країні, на жаль, епілептичними енцефалопатіями при РАС цілковито нехтують, на відміну від розвинених країн.

Раннє виявлення ЕЕ є критично важливим і вимагає негайного лікування. Тривала персистенція епілептиформної активності може призводити до серйозних наслідків у вигляді регресу навичок, втрати мови, стереотипності поведінки, агресії та психозів. На сьогоднішні можливості лікування ЕЕ значно розширилися, адже в нашому арсеналі є сучасні антиконвульсанти та метаболічні засоби, що дозволяють конкретно впливати на порушені нейрометаболическі процеси, коригувати їх і запобігати подальшому прогресуванню.

Список використаної літератури

1. Elsabbagh M., Divan G., Koh Y.J. et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders // *Autism. Res.* — 2012. — Vol. 5 (3). — P. 160-79.
2. Christensen D.L., Baio J., Braun, K.V., Bilder D., Charles J., Constantino J.N., Yergin-Allsopp M. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States. — *MMWR. Surveillance Summaries.* — 2012. — Vol. 65 (3). — P. 1-23.
3. 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.
4. Manzi B. Autism and metabolic diseases // *J. Child Neurol.* — 2008. — Vol. 23 (3). — P. 307-14.
5. Brooks-Kayal A. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children // *Epilepsia.* — 2011. — Vol. 52, Suppl. 1. — P. 13-20.
6. Frye R.E. Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder // *Epilepsy & Behavior.* — 2015. — Vol. 47. — P. 147-157.
7. Khan S. & Baradie R.A. Epileptic Encephalopathies: An Overview. *Epilepsy Research and Treatment.* — 2012. — P. 1-8.
8. Marsh E.D., Brooks-Kayal A.R., Porter B.E. Seizures and antiepileptic drugs: does exposure alter normal brain development? // *Epilepsia.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1999-2010.
9. Frye R.E., Rossignol D.A. Identification and Treatment of Pathophysiological Comorbidities of Autism Spectrum Disorder to Achieve Optimal Outcomes // *Clin. Med. Insights Pediatr.* — 2016. — Vol. 10. — P. 43-56.
10. Spence S.J., Schneider M.T. The Role of Epilepsy and Epileptiform EEGs in Autism Spectrum Disorders // *Pediatric Research.* — 2009. — Vol. 65 (6). — P. 599-606.
11. Kikuchi M., Yoshimura Y., Mutou, K., Minabe Y. Manetoencephalography in the study of children with autism spectrum disorder // *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* — 2015. — Vol. 70 (2). — P. 74-88.
12. Кирилова Л.Г. Порушення метаболізму нейромедіаторів у дітей із розладами аутистичного спектра (огляд літератури та власні дані) / Л.Г. Кирилова, Л.І. Ткачук, О.О. Мірошников, О.О. Юзва, О.І. Цюбко // *Міжнародний неврологічний журнал.* — 2017. — № 4 — С. 7-14.
13. Li K., Xu E. The role and the mechanism of gamma-aminobutyric acid during central nervous system development // *Neurosci. Bull.* — 2008. — Vol. 24 (3). — P. 195-00.
14. Cai Q., Feng L., Yap K. Systematic review and meta-analysis of reported adverse events of long-term intranasal oxytocin treatment for autism spectrum disorder // *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* — 2018.
15. Accardo J.A., Malow B.A. Sleep, epilepsy, and autism // *Epilepsy Behav.* — 2015. — Vol. 47.
16. Rossignol D.A., Frye R.E. Melatonin in autism spectrum disorders // *Curr. Clin. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 9 (4). — P. 326-34.
17. Boris M., Goldblatt A., Galanko J., James S.J. Association of MTHFR gene variants with autism // *J. Am. Phys. Surg.* — 2004. — Vol. 9 (4). — P. 106-8.
18. Frye R.E., Sequeira J.M., Quadros E.V., James S.J., Rossignol D.A. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder // *Mol. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 18 (3). — P. 369-81.
19. Sun C., Zou M., Zhao D., Xia W., Wu L. Efficacy of Folic Acid Supplementation in Autistic Children Participating in Structured Teaching: An Open-Label Trial // *Nutrients.* — 2016. — Vol. 8 (6). — P. 337.
20. Basura G.J., Hagland S.P., Wiltse A.M., Gospe S.M. Jr. Clinical features and the management of pyridoxine-

- dependent and pyridoxine-responsive seizures: review of 63 North American cases submitted to a patient registry // *Eur. J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 168. — P. 697-704.
21. Mills P.B., Struys E., Jakobs C., Plecko B., Baxter P., Baumgartner M., et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures // *Nat. Med.* — 2006. — Vol. 12. — P. 307.
 22. Martineau J., Barthelemy C., Garreau B., Lelord G. Vitamin B6, magnesium and combined B6-Mg: therapeutic effects in childhood autism // *Biol. Psychiatry.* — 1985. — Vol. 20. — P. 467-478
 23. Tomar R., Vashisth D., Vasudevan R. Biotinidase deficiency // *Medical Journal Armed Forces India.* — 2012. — Vol. 68 (1). — P. 81-83.
 24. Zaffanello M., Zamboni G., Fontana E., Zoccante L., Tato L. A case of partial biotinidase deficiency associated with autism // *Child Neuropsychol.* — 2003. — Vol. 9. — P. 184-188.
 25. Celestino-Soper P.B., Violante S., Crawford E.L., Luo R., Lionel A.C., Delaby E. et al. A common X-linked inborn error of carnitine biosynthesis may be a risk factor for nondysmorphic autism. — 2012 May. — Vol. 109 (21). — P. 7974-81.
 26. Rose S., Melnyk S., Pavliv O., Bai S., Nick T.G., Frye R.E. et al. Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain // *Transl. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 2. — P. e134.
 27. Weissman J.R., Kelley R.I., Bauman M.L., Cohen B.H., Murray K.F., Mitchell R.L., Kern R.L., Natowicz M.R. Mitochondrial disease in autism spectrum disorder patients: a cohort analysis // *PLoS One.* — 2008. — Vol. 3 (11). — P. e3815.
 28. Fillano J.J., Goldenthal M.J., Rhodes C.H., Marín-García J. Mitochondrial dysfunction in patients with hypotonia, epilepsy, autism, and developmental delay: HEADD syndrome // *J. Child Neurol.* — 2002. — Vol. 17 (6). — P. 435-39.
 29. Palmieri L., Persico A.M. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: Cause or effect? // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — Vol. 1797. — P. 1130-1137.
 30. Weissman J.R., Kelley R.I., Bauman M.L., Cohen B.H., Murray K.F., Mitchell R.L., Kern R.L., Natowicz M.R. Mitochondrial disease in autism spectrum disorder patients: a cohort analysis // *PLoS One.* — 2008. — Vol. 3 (11). — P. e3815.
 31. Williams R.A., Mamotte C.D., Burnett J.R. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism // *Clin. Biochem. Rev.* — 2008. — Vol. 29. — P. 31-41.
 32. Baieli L., Pavone C., Meli A., Fiumara A., Coleman M. Autism and phenylketonuria // *J. Autism Dev. Disord.* — 2003. — Vol. 33. — P. 201-204.
 33. Martynyuk A.E., Ucar D.A., Yang D.D., Norman W.M., Carney P.R., Dennis D.M., et al. Epilepsy in phenylketonuria: a complex dependence on serum phenylalanine levels *Epilepsia.* — 2007. — Vol. 48. — P. 1143-1150.
 34. McCartney H.J., Jones K. et al. Decreased tryptophan metabolism in patients with autism spectrum disorders // *Mol. Autism.* — 2003. — Vol. 4. — P. 16.
 35. Gorker I., Tuzun U. Autistic-like findings associated with a urea cycle disorder in a 4-year-old girl // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2005. — Vol. 30. — P. 133-135.
 36. Serrano M., Martins C., Perez-Duenas B., Gomez-Lopez L., Murgui E., Fons C. et al. Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients // *J. Child Neurol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 352-358.

Надійшла до редакції 01.03.2018 року

NEUROMETABOLIC DISRUPTIONS IN THE PATHOGENESIS OF EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES AND AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS IN CHILDREN

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov, O.O. Yuzva

Abstract

The paper presents an overview of modern scientific literature data on the problem of the relationship between autistic spectrum disorders in children and epileptic encephalopathies. The views on the role of violations of individual metabolism units in the pathogenesis of these diseases, approaches to diagnosis and treatment are studied. The concept of the common pathogenesis of these two disorders allows to suggest a cause-and-effect relationship between autistic spectrum disorders and epileptic encephalopathies.

Keywords: autistic spectrum disorders, epileptic encephalopathies, neurometabolic disruptions.