Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

УДК 616.853-009-053

О.О. Мірошников

Прогнозування ризику розвитку розладів аутистичного спектра в дітей з епілептичними енцефалопатіями

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 42-47. doi 10.15574/SP.2023.136.42

For citation: Miroshnykov OO. (2023). Prediction of the risk of development of autistic spectrum disorders in children with epileptic encephalopathies. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 42-47. doi 10.15574/SP.2023.136.42.

Прогнозування ризику розвитку розладів аутистичного спектра (РАС) у дітей з епілептичними енцефалопатіями ЕЕ є важливим завданням, що дає змогу визначити найбільш значущі фактори ризику та розробити шляхи їхньої модифікації.

Мета — розробити модель прогнозування ризику розвитку РАС у дітей раннього віку з ЕЕ.

Матеріали та методи. Обстежено 75 дітей віком 0–3 роки з початком епілептичних нападів на першому році життя та клінічними проявами ЕЕ. Визначено найбільш інформативні клінічні, нейрофізіологічні та нейровізуалізаційні показники прогнозування ризику клінічних проявів РАС: вік початку епілептичних нападів, індекс спайк-хвильової активності під час NREM-сну, частоту та амплітуду альфа-ритму, частоту та амплітуду епілептиформної активності, фракційну анізотропію та середній коефіцієнт дифузії в центрі Брока, фракційну анізотропію в центрі Верніке та коліні мозолистого тіла. Застосовано метод множинної лінійної регресії.

Результати. Розроблено модель прогнозування ризику розвитку клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ. Виявлено, що ризик розвитку клінічних проявів РАС зростає зі зниженням віку початку епілептичних нападів, зменшенням частоти та амплітуди альфа-ритму за даними електроенцефалографії (ЕЕГ), збільшенням індексу спайк-хвильової епілептиформної активності, частоти та амплітуди епілептиформної активності за даними ЕЕГ, збільшенням показника фракційної анізотропії в передньому відділі дугоподібного тракту та зниженням середнього коефіцієнта дифузії в ділянці центру Брока, фракційної анізотропії в центрі Верніке та коліні мозолистого тіла (за даними магнітно-резонансної трактографії).

Висновки. Розроблено регресійну модель прогнозування ризику клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ з розрахованою середньою похибкою апроксимації 13,2% та коефіцієнтом детермінації — 0,74, яку рекомендовано для застосування у клінічні практиці з метою формування груп дітей високого ризику РАС. Такі діти вимагають подальшого динамічного спостереження та раннього втручання фахівцями мультидисциплінарної команди для своєчасного виявлення та корекції симптомів РАС.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, епілептичні енцефалопатії, розлади аутистичного спектру, прогнозування, електроенцефалографія, магнітно-резонансна трактографія.

Prediction of the risk of development of autistic spectrum disorders in children with epileptic encephalopathies

O.O. Miroshnykov

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Predicting the risk of developing autism spectrum disorders (ASD) in children with epileptic encephalopathies (EE) is an important task, which makes it possible to identify the most significant risk factors and develop ways of their modification.

Purpose — to develop a model for predicting the risk of developing ASD in young children with EE.

Materials and methods. 75 children aged 0–3 years with the onset of epileptic seizures in the first year of life, clinical manifestations of EE were examined. The most informative clinical, neurophysiological, and neuroimaging indicators for predicting the risk of clinical manifestations of ASD were determined: age of onset of epileptic seizures, index of spike-wave activity during NREM sleep, frequency and amplitude of alpha rhythm, frequency and amplitude of epileptiform activity, fractional anisotropy and mean diffusion coefficient in the Broca's center, fractional anisotropy in the Wernicke center and knee of the corpus callosum. The multiple linear regression method was used to predict the risk of developing ASD symptoms.

Results. A model for predicting the risk of developing clinical manifestations of ASD in children with EE has been developed. It was established that the risk of developing clinical manifestations of ASD increases with a decrease in the age of onset of epileptic seizures, decrease in the frequency and amplitude of the alpha rhythm according to electroencephalography (EEG) data, increase of the index of spike-wave activity, frequency and amplitude of epileptiform activity, increase in the index of fractional anisotropy in the anterior part of the arcuate tract, decrease in the average diffusion coefficient in the area of the Broca's center, fractional anisotropy in the Wernicke center and the knee of the corpus callosum according to magnetic resonance tractography.

Conclusions. A regression model for predicting the risk of clinical manifestations of ASD in children with EE was developed with an average error of approximation of 13.2% and a coefficient of determination of 0.74, which is recommended for use in clinical practice in order to form groups of children at high risk of ASD. Such children require further dynamic monitoring and early intervention by specialists of a multidisciplinary team for timely identification and correction of ASD symptoms

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.
No conflict of interests was declared by the author.
Keywords: children, epileptic encephalopathies, autism spectrum disorders, prognosing, electroencephalography, magnetic resonance tractography.

Вступ

Епілептичні енцефалопатії (ЕЕ) — це група розладів нервової системи в дітей, при яких епілептична активність безпосередньо спричиняє розвиток серйозних когнітивних і поведінкових порушень, що виходять за межі очікуваних лише від основної етіології (наприклад, вади розвитку центральної нервової системи) [2]. ЕЕ характеризуються наявністю частих фармакорезистентних епілептичних нападів і продовженої міжіктальної епілептиформної активності на електроенцефалограмі (ЕЕГ), які призводять до затримки або регресу розвитку дитини [12,13].

Взаємозв'язок між розладами вищої нервової діяльності та ЕЕ широко відомий та підтверджений у різних дослідженнях. Доведено, що іктальна (епілептична) та міжіктальна (епілептиформна) активність, які реєструються на ЕЕГ, можуть порушувати розвиток мозку за допомогою різних механізмів, таких як зміна роботи нейротрансмітерних систем та властивостей електричної активності нейронів, а також хронічної ішемії в епілептогенній зоні [4,9].

Відомо, що ранній початок епілептичних нападів у значної частки дітей може призводити до формування розладів нейророзвитку, у т.ч. загальної затримки розвитку, когнітивних і мовленнєвих розладів, а також розладів аутистичного спектра (РАС) та інших форм неврологічного дефіциту [8]. У цьому аспекті саме ЕЕ, як найбільш руйнівні та фармакорезистентні форми епілепсії, чинять виражений негативний вплив на розвиток дитини. ЕЕ часто призводять до затримки або регресу розвитку з подальшим формуванням ядерних симптомів РАС у вигляді порушень соціальних функцій та стереотипної поведінки [11,14]. Тому своєчасне діагностування та лікування ЕЕ є надзвичайно актуальними, адже спрямовані на профілактику формування тяжкого обмеження функціонування і соціальної дезадаптації та становлять важливу проблему сучасної медицини.

Відомо, що в основі розвитку як ЕЕ, так і РАС, можуть лежати спільні генетичні причини, зокрема, мутації таких генів, як SCN1A, SCN1A, CDKL5, GRIN2A/GRIN2B, TSC1/TSC2, MECP2, ARX тощо. Поширеність клінічних проявів РАС серед різних генетичних форм ЕЕ неповністю відома, однак вона може досягати 80–100% при таких тяжких розладах, як GRIN2A, SLC6A1, CDKL5 та SCN1A-залежні ЕЕ [11].

Методи нейровізуалізації відіграють провідну роль у діагностуванні, прогнозуванні та обранні тактики лікування ЕЕ в дітей. Структурні методи нейровізуалізації, такі як комп'ютерна томографія і магнітно-резонансна томографія (МРТ), дають змогу ідентифікувати потенційні епілептогенні вогнища. Функціональні методи, такі як МР-трактографія (МРТр) та МР-спектроскопія, надають додаткову інформацію про мікроструктуру та функціонування головного мозку, навіть у випадках, якщо стандартне МРТ негативне [10].

Магнітно-резонансна трактографія — це високочутливий неінвазивний метод нейровізуалізації, який дає змогу отримати інформацію щодо мікроструктурних властивостей і макроскопічної організації білої речовини основних провідних шляхів головного мозку [5]. Зокрема, дослідження із застосуванням МРТр у пацієнтів з РАС повідомляли про зниження цілісності білої речовини, що призводить до нижчої фракційної анізотропії (ФА) та підвищення середнього коефіцієнта дифузії (СКД) у мозолистому тілі і асоціативних волокнах, у тому числі верхньому поздовжньому пучку, нижньому поздовжньому тракті, нижньому лобно-потиличному пучку, гачкоподібному тракті і поясній звивині [1,3].

У попередніх дослідженнях нами показано зниження середніх показників ФА та СКД у передніх і задніх відділах дугоподібного тракту домінантної півкулі, що свідчить про ураження центрів Брока і Верніке, а також обох гачкоподібних трактів, які відповідають за розвиток когнітивних функцій у дітей з мовленнєвими та когнітивними порушеннями без епілептичних нападів в анамнезі [7]. Також у процесі власних досліджень нами встановлено зменшення товщини коліна, переднього, середнього та заднього відділів тіла та валика мозолистого тіла, а також площі сагітального зрізу всіх відділів мозолистого тіла в дітей з РАС без епілептичних нападів [6].

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Однак на сьогодні практично немає досліджень, у яких оцінювали би стан провідних шляхів білої речовини в дітей з ЕЕ та взаємозв'язок її порушень із розвитком у подальшому клінічних проявів РАС.

Узагальнюючи дані літератури та результати власних досліджень, можна стверджувати, що діти з генетичними формами ЕЕ в подальшому мають високий ризик розвитку негативних наслідків для соціальних, мовленнєвих, комунікативних і когнітивних функцій, у т.ч. клінічних ознак РАС. Необхідність вирішення проблеми профілактики цих ускладнень у дітей з ЕЕ обумовила потребу розроблення прогностичної моделі ризику розвитку симптомів РАС у такої когорти дітей.

Мета дослідження — розробити алгоритм прогнозування ризику розвитку РАС у дітей з генетичними формами ЕЕ.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 75 дітей віком 0–3 роки з початком епілептичних нападів на першому році життя, клінічними проявами ЕЕ та встановленою генетичною етіологією. У всіх дітей ідентифіковано патогенні варіанти в генах, пов'язаних із розвитком епілептичних нападів, за допомогою методу секвенування наступного покоління (NGS). Обстеження виконано на базі відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (завідувачка — проф., д-р мед. наук Кирилова Л.Г.).

Критерії залучення до дослідження:

– вік пацієнта від 0 до 3 років;

– наявність підписаної інформованої згоди батьків на проведення обстеження;

– виключення іншої ймовірної етіології епілептичних нападів (гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, інсульт, пологова травма тощо).

Під час обстеження дітей оцінено неврологічний статус, зібрано анамнез (перинатальний та сімейний анамнез, вік початку нападів, отримання медикаментозної терапії), проаналізовано семіологію та визначено тип нападів, проведено скринінг РАС у віці 18 міс та 24 міс, відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну, МРТ та МРТр головного мозку, генетичне обстеження методом повноекзомного секвенування.

Дослідження схвалено комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол №8 від 22.06.2021). Письмову інформовану згоду на проведення аналізу та опублікування узагальнених клінічних даних та результатів генетичного обстеження отримано від батьків усіх дітей.

На першому етапі роботи створено електронну базу даних (у програмі «Microsoft Excel 2021»), яка містила дані анамнезу та інструментальних методів діагностики обстежених нами дітей.

Для прогнозування ризику розвитку симптомів РАС у віці 24 міс обрано метод множинної лінійної регресії (МЛР) — статистичний метод, який використовує кілька пояснювальних змінних для прогнозування результату змінної відповіді. Метою МЛР є моделювання лінійного співвідношення між пояснювальними (незалежними) змінними та змінною реакції (залежною). Формула МЛР:

$$Y_x = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + ... + a_mX_m,$$

де $a_0, a_1, a_2, ..., a_m$ — параметри рівняння множинної регресії;

$X_1, X_2, X_3, ..., X_m$ — факторні ознаки;

Y_x — залежна змінна.

Параметри рівняння множинної регресії оцінено методом найменших квадратів. Параметри $a_1, a_2, ..., a_m$ називаються коефіцієнтами регресії та показують, на скільки одиниць змінюється Y при збільшенні X на одиницю, за умови, що інші фактори є сталими.

Для вимірювання тісноти взаємозв'язку між двома ознаками, що включені в модель, визначено парні коефіцієнти кореляції (*ryx1, ryx2, rx1x2*). Тісноту зв'язку між результативною ознакою (Y) та факторною (при спільному впливі всіх факторів) характеризують часткові коефіцієнти кореляції (*Ryx1, Ryx2*).

Тісноту взаємозв'язку між результативною ознакою та сукупністю всіх факторних ознак визначено на основі коефіцієнта множинної кореляції R. Величина $D=R^2$ називається коефіцієнтом детермінації, що показує, на скільки відсотків варіація Y обумовлюється варіацією всіх факторних ознак, включених у модель.

Для оцінювання наявності або відсутності в дитини клінічних проявів РАС у віці 24 міс застосовано шкалу оцінювання дитячого аутизму — CARS (Childhood Autism Rating Scale). Результати оцінювання дитини з використанням цієї методики інтерпретуються так:

– загальний бал 15–30 — відсутність проявів аутизму;

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

– загальний бал 30–36 — наявність проявів аутизму від легкого до середнього ступеня;

– загальний бал 36–60 — тяжкий аутизм.

У нашому дослідженні результативною ознакою (*Y*) обрано загальний бал за шкалою CARS у віці 24 міс.

Прогностичну модель побудовано шляхом відбору найбільш значущих показників, що впливали на ризик розвитку проявів РАС у дітей з ЕЕ. Шляхом побудови матриці парних коефіцієнтів кореляції відібрано найбільш значущі показники серед таких:

1) вік початку епілептичних нападів (міс);

2) індекс спайк-хвильової активності (SWI) під час фази повільного сну (%);

3) амплітуда (мкВ) та частота (Гц) епілептиформної активності під час фази повільного сну;

4) амплітуда та частота основних ритмів мозку (альфа-, бета, тета-, дельта-активність) за даними ЕЕГ-моніторингу;

5) показники фракційної анізотропії та середнього коефіцієнта дифузії в гачкоподібному і дугоподібному трактах, мозолистому тілі та таламусах за даними МРТр.

Створено матрицю парних коефіцієнтів кореляції, аналізуючи яку, обрано факторні ознаки, що мали найвищі коефіцієнти кореляції з результативною ознакою.

Результати дослідження та їх обговорення

Розроблено модель прогнозування ризику розвитку клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів на першому році життя в анамнезі.

Для прогнозування встановлено залежність показника загального балу за шкалою CARS у віці 24 міс від найбільш значущих клінічних, нейрофізіологічних і нейровізуалізаційних показників:

1) вік початку епілептичних нападів (ВП);

2) індекс спайк-хвильової активності під час фази повільного сну (SWI);

3) частота альфа-ритму (ЧА);

4) амплітуда альфа-ритму (АА);

5) частота епілептиформної активності (ЧЕ);

6) амплітуда епілептиформної активності (АЕ);

7) фракційна анізотропія в центрі Брока (ФАБ);

8) середній коефіцієнт дифузії в центрі Брока (СКДБ)

9) фракційна анізотропія в центрі Верніке (ФАВ);

10) фракційна анізотропія в коліні мозолистого тіла (ФАКМТ).

У результаті отримано прогностичну модель із розрахованою середньою похибкою апроксимації 13,2% і коефіцієнтом детермінації (R^2) — 0,74, яка має такий вигляд:

$$Y=32{,}30 + (-0{,}08)\times ВП + (0{,}04)\times SWI + (-0{,}24)\times ЧА + (-0{,}1)\times АА + (1{,}97)\times ЧЕ + (0{,}02)\times АЕ + (11{,}15)\times ФАБ + (-4{,}60)\times СКДБ + (-16{,}26)\times ФАВ + (-11{,}9)\times ФАКМТ.$$

Згідно з вищенаведеною моделлю, ризик розвитку клінічних проявів РАС підвищується зі зниженням віку початку епілептичних нападів та зниженням частоти й амплітуди альфа-ритму за даними ЕЕГ. Збільшення індексу спайк-хвильової епілептиформної активності, частоти та амплітуди епілептиформної активності за даними ЕЕГ, натомість, підвищує ризик розвитку клінічних проявів РАС у віці 24 міс.

Зі збільшенням показника ФА в передньому відділі дугоподібного тракту (центрі Брока) за даними МРТр зростає ризик розвитку клінічних проявів РАС. Позитивна кореляція підвищення показника ФА у ділянці центра Брока з розвитком клінічних проявів РАС, імовірно, пов'язана з аномальним збільшенням об'єму білої речовини в лобних частках мозку, яке, за даними досліджень, спостерігається в дітей з РАС вже на першому році життя, тобто до початку проявів розгорнутої клінічної картини розладу. Натомість, ризик розвитку РАС підвищується за зниження СКД у ділянці центру Брока, зниження ФА в центрі Верніке та коліні мозолистого тіла, що вказує на зниження швидкості дифузії води, яка міститься в мієлінових оболонках провідних шляхів, тобто на втрату мієліну та зміну мікроструктури білої речовини в лівій (домінантній) лобній частці та зменшення об'єму білої речовини та аксональну дегенерацію в лівій скроневій частці та коліні мозолистого тіла.

Проведено діагностику мультиколінеарності, результати якої наведено в таблиці.

Оскільки значення Variance Inflation Factor (VIF) біля кожної незалежної змінної менше 10, то ефекту мультиколінеарності не виявлено, тому розроблена регресійна модель допустима для подальшої роботи.

Побудовано графік вихідних і змодульованих значень змінної *Y* (рис.), який показує, що криві вихідних і змодульованих значень змін-

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Таблиця

Статистичні показники регресійної моделі прогнозування ризику розвитку клінічних проявів розладів аутистичного спектра

Змінна	Коефіцієнт	Стандартна похибка	t-статистика	P-значення	Нижні 95%	Верхні 95%	VIF
Загальний бал за шкалою CARS у віці 24 міс	32,30	12,62	2,56	0,01	7,09	57,50	2,24
Вік початку нападів (міс)	-0,08	0,36	-0,24	0,81	-0,80	0,63	3,12
SWI (%)	0,04	0,05	0,87	0,39	-0,05	0,13	1,34
ЧА (Гц)	-0,24	0,56	-0,43	0,67	-1,36	0,88	0,56
АА (мкВ)	0,10	0,11	0,91	0,36	-0,11	0,31	2,54
Частота епілептиформної активності (Гц)	1,97	1,08	1,83	0,07	-0,18	4,12	2,95
Частота епілептиформної активності (мкВ)	0,02	0,01	3,05	0,00	0,01	0,04	0,56
FA в центрі Брока	11,15	10,37	1,08	0,29	-9,57	31,88	4,31
FA в центрі Верніке	-4,60	8,34	-0,55	0,58	-21,26	12,07	1,85
ADC в центрі Верніке	-16,26	10,36	-1,57	0,12	-36,97	4,44	3,53
FA в коліні МТ	-11,90	10,80	-1,10	0,27	-33,47	9,68	3,56



Рис. Графік вихідних і змодульованих значень змінної Y (загальний бал за шкалою CARS у віці 24 міс)

ної *Y* значною мірою збігаються, отже, розроблена модель придатна для подальшого застосування.

За даними досліджень, епілепсія та ЕЕ зокрема є розладами, які тісно взаємопов'язані з РАС. Поширеність епілептичних нападів у дітей із РАС оцінюється на рівні 30% та є вищою в дітей, які мають когнітивний дефіцит. Найвищим є ризик розвитку РАС у дітей із раннім початком епілептичних нападів. Зокрема, у дослідженні за участю 246 дітей з РАС показано, що у 80% дітей напади починалися на першому році життя. Епілептичний процес в мозку призводить до локальної гіпоксії, змін в експресії генів і вивільненні нейромедіаторів (зокрема, гамма-аміномасляної кислоти та глутамату), що призводить до порушень функціонування нейронних мереж, які забезпечують вищі психічні функції дитини [14–17].

Значна увага в дослідженнях приділяється використання МР-трактографії та дифузійно-зваженої томографії для виявлення мікроструктурних відмінностей білої речовини між дітьми з РАС та нормотиповими дітьми. Зокрема, показано зниження фракційної анізотропії у лівому нижньому продольному пучку в дітей з РАС та інтелектуальною недостатністю [18].

Висновки

Розроблена регресійна модель прогнозування ризику (із середньою похибкою апроксимації 13,2% та коефіцієнтом детермінації (R^2) — 0,74), яку рекомендовано для застосування у клінічні практиці з метою формування груп дітей високого ризику РАС. Такі діти вимагають подальшого динамічного спостереження та раннього втручання фахівцями мультидисциплінарної

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

команди для своєчасного виявлення та корекції симптомів.

Модель є вірогідною в прогнозуванні виникнення клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ та корисною для використання в персоніфікованих підходах до моніторингу стану дітей з ЕЕ, розроблення раціональних та диференційованих планів діагностування та лікування, а також подальшого ефективного катамнестичного спостереження в амбулаторних умовах.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aoki Y, Abe O, Nippashi Y, Yamasue H. (2013). Comparison of white matter integrity between autism spectrum disorder subjects and typically developing individuals: a meta-analysis of diffusion tensor imaging tractography studies. Molecular autism. 4(1): 25. https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-25.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. Epilepsia. 51: 676–685.
3. Cheung C, Chua SE, Cheung V, Khong PL, Tai KS, Wong TK et al. (2009). White matter fractional anisotrophy differences and correlates of diagnostic symptoms in autism. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines. 50 (9): 1102–1112. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02086.x.
4. Fisher RS, Scharfman HE, de Curtis M. (2014). How can we identify ictal and interictal abnormal activity? Advances in experimental medicine and biology. 813: 3–23. https://doi.org/10.1007/978-94-017-8914-1_1.
5. Hrdlicka M, Sanda J, Urbanek T, Kudr M, Dudova I, Kickova S et al. (2019). Diffusion Tensor Imaging And Tractography In Autistic, Dysphasic, And Healthy Control Children. Neuropsychiatric disease and treatment. 15: 2843–2852. https://doi.org/10.2147/NDT.S219545.
6. Kyrylova LH, Miroshnykov OO. (2016). Doslidzhennia rozmiriv mozolystoho tila v ditei z rozladamy autystychnoho spektra. International neurological journal. 6: 20–27. [Кирилова ЛГ, Мірошников ОО. (2016). Дослідження розмірів мозолистого тіла в дітей з розладами аутистичного спектра. Міжнародний неврологічний журнал. 6: 20–27].
7. Kyrylova LH, Miroshnykov OO. (2022). Klinichna otsinka efektyvnosti neiroprotektornoi terapii v ditei z porushenniamy movlennievoho y kohnityvnoho rozvytku.International neurological journal. 18 (4): 17–23. [Кирилова ЛГ, Мірошников ОО. (2022). Клінічна оцінка ефективності нейропротекторної терапії в дітей з порушеннями мовленнєвого й когнітивного розвитку. Міжнародний неврологічний журнал. 18 (4): 17–23]. doi: 10.22141/2224-0713.18.4.2022.954.
8. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. (2015). Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. Epilepsy & behavior : E&B. 47: 191–201. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.017.
9. Parisi P, Spalice A, Nicita F, Papetti L, Ursitti F, Verrotti A et al. (2010). "Epileptic encephalopathy" of infancy and childhood: electro-clinical pictures and recent understandings. Current neuropharmacology. 8 (4): 409–421. https://doi.org/10.2174/157015910793358196.
10. Shaikh Z, Torres A, Takeoka M. (2019). Neuroimaging in Pediatric Epilepsy. Brain sciences. 9 (8): 190. https://doi.org/10.3390/brainsci9080190.
11. Srivastava S, Sahin M. (2017). Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. Journal of neurodevelopmental disorders. 9: 23. https://doi.org/10.1186/s11689-017-9202-0.
12. Stafstrom CE, Kossoff EM. (2016). Epileptic Encephalopathy in Infants and Children. Epilepsy currents. 16 (4): 273–279. https://doi.org/10.5698/1535-7511-16.4.273.
13. Stenshorne I, Syvertsen M, Ramm–Pettersen A, Henning S, Weatherup E, Bjørnstad A et al. (2022). Monogenic developmental and epileptic encephalopathies of infancy and childhood, a population cohort from Norway. Frontiers in pediatrics. 10: 965282. https://doi.org/10.3389/fped.2022.965282.
14. Thomas RP, Milan S, Naigles L, Robins DL, Barton ML, Adamson LB, Fein DA. (2022). Symptoms of autism spectrum disorder and developmental delay in children with low mental age. The Clinical neuropsychologist. 36 (5): 1028–1048. https://doi.org/10.1080/13854046.2021.1998634.
15. Ashmawi, N. S., & Hammoda, M. A. (2022). Early Prediction and Evaluation of Risk of Autism Spectrum Disorders. Cureus, 14(3), e23465. https://doi.org/10.7759/cureus.23465
16. Tuchman, R., Moshé, S. L., & Rapin, I. (2009). Convulsing toward the pathophysiology of autism. Brain & development, 31(2), 95–103. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.09.009
17. Allen, L. A., Harper, R. M., Vos, S. B., Scott, C. A., Lacuey, N., Vilella, L., Winston, J. S., Whatley, B. P., Kumar, R., Ogren, J., Hampson, J. S., Rani, S., Winston, G. P., Lemieux, L., Lhatoo, S. D., & Diehl, B. (2020). Peri-ictal hypoxia is related to extent of regional brain volume loss accompanying generalized tonic-clonic seizures. Epilepsia, 61(8), 1570–1580. https://doi.org/10.1111/epi.16615
18. Hrdlicka, M., Sanda, J., Urbanek, T., Kudr, M., Dudova, I., Kickova, S., Pospisilova, L., Mohaplova, M., Maulisova, A., Krsek, P., Kyncl, M., Blatny, M., & Komarek, V. (2019). Diffusion Tensor Imaging And Tractography In Autistic, Dysphasic, And Healthy Control Children. Neuropsychiatric disease and treatment, 15, 2843–2852. https://doi.org/10.2147/NDT.S219545

Відомості про авторів:
Мірошников Олександр Олександрович — к.мед.н., ст.дослідник, учений секретар ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».
Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-7614-6335.
Стаття надійшла до редакції 14.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.