DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.1.006
УДК 616.89-008.485-059.96-071

Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А.
Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Kyrylova L., Miroshnykov A., Yuzva A.
Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

# Когнитивная дезинтеграция как расстройство нейроразвития детского возраста: классификация, диагностика и возможности терапии*

## Cognitive Disintegration as a Disorder of Childhood Neurodevelopment: Classification, Diagnosis and Treatment Options

**Резюме**

**Введение.** В статье рассмотрены проблемы диагностики когнитивной дезинтеграции при расстройствах аутистического спектра у детей раннего возраста, в основе которых лежат эпилептические энцефалопатии. Проанализировано современное состояние научной проблемы относительно этиологии и патогенеза, а также классификации когнитивной дезинтеграции. Впервые показана роль препаратов нейроадаптогенного действия в коррекции симптомов когнитивной дезинтеграции у детей.

**Цель**. Оценка эффективности влияния препаратов нейроадаптогенного действия «Когивис» и «Силента» на проявления когнитивной дезинтеграции у детей с расстройствами аутистического спектра.

**Материалы и методы.** Было обследовано 36 детей с когнитивной дезинтеграцией в возрасте от 3 до 7 лет (средний возраст составил 45,5±8,23 мес.), в том числе 20 мальчиков и 16 девочек. Всем детям был проведен общеклинический и неврологический осмотр, обследование с помощью опросников M-CHAT (модифицированный скрининговый тест на аутизм для детей раннего возраста) и CARS (рейтинговая шкала аутизма у детей), электроэнцефалография (ЭЭГ), видео-ЭЭГ мониторинг ночного сна, магнитно-резонансная томография (МРТ) и трактография головного мозга. Все дети были разделены на 2 группы в зависимости от клинических особенностей:

1-я группа (n=19) – дети с преобладанием в клинической картине тревоги, раздражительности, гиперактивности, стереотипного поведения, нарушений ночного сна;

2-я группа (n=17) – дети с преобладанием повышенной утомляемости, снижением концентрации внимания и запоминания, задержкой развития речи и когнитивных функций, астено-невротическим синдромом.

* На правах рекламы.



НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Детям 1-й группы назначался препарат нейроадаптогенного действия «Силента» по 2,5 мл 3 раза в день в течение 21 дня. Дети 2-й группы получали сироп «Когивис» 2,5 мл 2 раза в день в течение 21 дня. Результаты лечения оценивались с использованием теста ATEC и проведения МР-трактографии через 1 мес. после окончания курса лечения.

**Результаты.** Показано, что после окончания курса лечения у 78,9% детей 1-й группы отмечалось выраженное улучшение по субшкале IV теста ATEC (физические функции, поведение), в то же время более 73,6% детей имели положительные результаты по субшкале III (сенсорные и когнитивные функции). У детей данной группы мы отмечали выраженное уменьшение тревоги, раздражительности, эмоциональной лабильности, гиперактивности и стереотипного поведения, нормализацию засыпания и ночного сна.

У детей 2-й группы наибольший процент положительных ответов отмечался по субшкалам I – язык и коммуникативные функции (88,2%) и IV – физические функции, поведение (82,3%). У детей данной группы отмечалось снижение утомляемости, увеличение интереса к занятиям, улучшение памяти и концентрации внимания, языковых и когнитивных функций.

По результатам проведенной МР-трактографии у детей в обеих группах выявлено статистически достоверное повышение средних показателей фракционной анизотропии и коэффициента диффузии в передних и задних отделах дугообразного тракта доминантного полушария, правого и левого крючкообразных трактов, а также в колене и валике мозолистого тела ($p<0,01$).

**Заключение.** Показано, что в основе развития когнитивной дезинтеграции у детей раннего возраста преимущественно лежат бессудорожные эпилептические энцефалопатии, проявляющиеся субклиническими приступами и персистирующей эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Установлено, что включение в состав терапии препаратов нейроадаптогенного действия «Когивис» и «Силента» улучшает социальное, речевое и когнитивное развитие детей с когнитивной дезинтеграцией. С помощью МР-трактографии установлено, что после курса лечения происходит увеличение показателей фракционной анизотропии в основных трактах головного мозга, что свидетельствует об увеличении толщины и длины указанных трактов, а повышение показателя диффузии указывает на увеличение насыщенности проводящих путей молекулами воды, содержащейся в основном в миелиновых оболочках.

**Ключевые слова:** дети, расстройства аутистического спектра, эпилептические энцефалопатии, эпилептиформная активность, субклинические эпилептические приступы.

## Abstract

**Introduction.** In the article, there are considered the problems of diagnosis of cognitive disintegration (CD) in autism spectrum disorders in young children that are based on epileptic encephalopathy. The current state of the scientific problem regarding the etiology and pathogenesis, as well as the classification of cognitive disintegration is analyzed. For the first time, the role of neuroadaptogenic drugs in the correction of symptoms of cognitive disintegration in children was showed.

**Purpose.** Evaluation of the effectiveness of the influence of neuroadaptogenic drugs "Cogivis" and "Silenta" on the manifestations of cognitive disintegration in children with autism spectrum disorders.

**Materials and methods.** There were examined 36 children with CD aged from 3 to 7 years (mean age – 45.5±8.23 months), including 20 boys and 16 girls. All children underwent general clinical and neurological examination, examination with the help of M-CHAT questionnaires (modified screening test for autism for young children) and CARS (rating scale for autism in children), electroencephalography (EEG), video-EEG monitoring, including during night sleep, magnetic resonance imaging (MRI), and magnetic resonance tractography of the brain. All children were divided into 2 groups depending on clinical features: the 1st group (19 children) – children with the predominance of anxiety, irritability, hyperactivity, stereotyped behavior, sleep disorders in the



НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

clinical picture; the 2nd group (17 children) – children with the predominance of increased fatigue, decreased concentration and memory, delayed speech and cognitive functions, astheno-neurotic syndrome. Children from the 1st group were prescribed the drug of neuroadaptogenic action "Silenta" 2.5 ml 3 times a day for 21 days. Children from the group 2 received "Kogivis" syrup 2.5 ml twice a day for 21 days. The results of treatment were evaluated using the APEC test and MR tractography in 1 month after the end of treatment.

**Results.** It was revealed that after the end of the course of treatment, 78.9% of children from the 1st group showed a marked improvement in the subscale of the IV APEC test (physical functions, behavior), while more than 73.6% of children had positive results in the subscale III (sensory and cognitive functions). In children of this group, we noted a marked decrease of anxiety, irritability, emotional lability, hyperactivity and stereotyped behavior, normalization of sleep and night sleep. In children of the 2nd group, the highest percentage of positive responses was observed on the subscales I – language and communicative functions (88.2%) and IV – physical functions, behavior (82.3%). In children of this group, there was a decrease of fatigue, increased interest in classes, improved memory and concentration, language and cognitive functions. According to the results of MR tractography, in children of both groups, there was revealed a statistically significant increase of the average fractional anisotropy and diffusion coefficient in the anterior and posterior arcuate tract of the dominant hemisphere, right and left hook-shaped tracts, as well as in the knee and body.

**Conclusion.** It was showed that the development of cognitive disintegration in young children is mainly based on non-convulsive epileptic encephalopathy, manifested by subclinical seizures and persistent epileptiform activity on the EEG. It was revealed that the inclusion of neuroadaptogenic drugs "Kogivis" and "Silenta" in the therapy improves the social, speech and cognitive development of the child. MR tractography showed that after the course of treatment, there is the increase of fractional anisotropy in the main tracts of the brain, indicating the increase of the thickness and length of these tracts, and the increase of diffusion, which indicates the increase of saturation of conductive pathways with water molecules in myelin sheaths. Thus, the increase of FA reflects the increase of the thickness of the tract, and the increase of ADA – the increase of myelin content.

**Keywords:** children, autism spectrum disorders, epileptic encephalopathies, epileptiform activity, subclinical epileptic seizures.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий значительное внимание научного сообщества привлечено к стремительно растущим в детской популяции нарушениям нейроразвития (neurodevelopmental disorders). Данная патология остается одной из наименее изученных и сложных проблем современной детской неврологии, что обусловлено как ростом ее распространенности во всех странах мира, сложностью ранней диагностики, так и неоднозначностью стратегий лечения [1].

На сегодня расстройства нейроразвития определяются как широкая группа нарушений, которые влияют на развитие нервной системы, приводят к аномальному функционированию головного мозга и могут затрагивать такие сферы, как способность к обучению, поведение, эмоции, память и самоконтроль. Примерами таких расстройств являются интеллектуальная недостаточность, расстройства аутистического спектра (РАС), гиперактивность с дефицитом внимания, тикозное расстройство, в т. ч. синдром Туретта, генетические синдромы, нарушения моторики, в частности расстройства развития координации, и многие другие [2].

В Украине распространенность расстройств нейроразвития достоверно неизвестна, поскольку масштабные эпидемиологические исследования в нашей стране не проводились. Однако, как свидетельствуют последние публикации, их распространенность стремительно растет, в том числе вследствие улучшения диагностики. В частности, за последние 15 лет мы прошли путь от полного игнорирования диагноза «расстройство аутистического спектра» к его гипердиагностике. Такая ситуация связана с тем, что детям с РАС до 2006 года почти всегда ставили такие диагнозы, как «умственная отсталость» или «задержка речевого развития» [3–5]. После утверждения унифицированного протокола медицинской помощи детям с РАС были предложены алгоритмы проведения дифференциальной диагностики с другими нарушениями нейроразвития [6]. На сегодня мы часто отмечаем противоположную крайность, а именно гипердиагностику РАС в детском возрасте. Во многих случаях детям раннего возраста устанавливают диагнозы «РАС» или «аутизм» без какого-либо неврологического и соматического обследования. С точки зрения детского невролога, общеупотребительный термин «детский аутизм» у детей раннего возраста считается совершенно неприемлемым, поскольку подчеркивает психиатрическую природу расстройства и не охватывает многочисленные этиопатогенетические факторы, связанные с развитием РАС. Известно, что РАС может быть вызван значительным количеством этиологических факторов, поэтому более удачным термином является «расстройства аутистического спектра», что подчеркивает взгляд на эту патологию как на синдром, который может проявляться при разнообразных патологических состояниях нервной системы [5]. Центр общественного здоровья Украины охарактеризовал аутизм как «состояние, возникающее вследствие нарушения развития головного мозга, с врожденным и всесторонним дефицитом социального взаимодействия и общения». Его невозможно вылечить, однако со временем можно скорректировать и адаптировать человека к социальной жизни [7]. Подобное утверждение не является новым, поскольку существуют наблюдения, указывающие, что РАС во многих случаях может быть синдромом при определенном патологическом состоянии, и поэтому лечить нужно не аутистические проявления, а основное заболевание [5]. Например, причиной РАС могут быть такие генетические заболевания, как синдром Ретта, туберозный склероз или синдром Х-ломкой хромосомы. Это лишь некоторые из известных генетических причин РАС, то есть в таких случаях речь идет о РАС как о симптомокомплексе при установленном генетическом заболевании [8].

Схожие показатели распространенности РАС среди различных этнических и социо-экономических групп заставляет эпидемиологов констатировать, что в основе данного заболевания лежат разнородные факторы. В одном из последних эпидемиологических исследований было установлено, что среди факторов риска развития РАС могут быть генетические факторы, экологическое воздействие, возраст родителей, преждевременное рождение, перинатальная гипоксия, короткий период между беременностями, недостаток незаменимых нутриентов во время вынашивания беременности, метаболические нарушения и заболевания эндокринной системы [9].



НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таким образом, РАС рассматриваются как комплекс нарушений, в основе которых лежит взаимодействие генетических факторов и влияний окружающей среды, приводящих к нарушению развития нервной системы как в пре-, так и постнатальный периоды жизни ребенка [10].

Данные научной литературы обращают внимание на частую взаимосвязь РАС и эпилептических энцефалопатий, а также эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и нарушений речевого, социального и когнитивного развития [11]. Дети с РАС различаются как разной степенью выраженности ядерных проявлений, таких как задержка речевого развития, стереотипное поведение, нарушения социального контакта, так и уровнем интеллекта и выраженностью поведенческих нарушений. У детей с РАС и эпилепсией или эпилептиформными изменениями на ЭЭГ отмечен более низкий уровень интеллекта (IQ<70), а также часто регрессивный характер течения заболевания [12]. То есть со временем состояние когнитивных функций детей с РАС ухудшается под влиянием эпилептиформной активности, что не характерно для детей с «классическим» вариантом аутизма. Такой вариант течения РАС в литературе часто носит название «когнитивная дезинтеграция», то есть прогрессирующее ухудшение когнитивных функций вследствие эпилептиформных изменений на ЭЭГ. Все больше исследователей склоняются к точке зрения, что в раннем детском возрасте РАС и эпилепсия – это не коморбидные состояния, а проявления одного патологического процесса, окончательную причину которых необходимо установить [13, 14].

Типичны ситуации, когда развитие ребенка с первых месяцев жизни имеет аутистический (первазивный) характер, а эпилептические припадки присоединяются позже. Однако чаще наблюдалось формирование когнитивных и поведенческих изменений, возникающих после дебюта эпилептических припадков. Особенно это характерно для эпилептических энцефалопатий, при которых тяжелые судорожные припадки в сочетании с разрушительной эпилептиформной активностью на ЭЭГ приводят к когнитивным и поведенческим нарушениям. К ним, в частности, относят эпилептические синдромы неонатального и детского возраста (Отахара, Веста, Леннокса – Гасто, Драве и др.) [15]. Для детей с РАС и эпилепсией характерны два пиковых периода развития припадков или эпилептиформных изменений на ЭЭГ – это периоды раннего детства и пубертата [16].

По клиническому течению выделяется два типа эпилептических энцефалопатий:

- I тип возникает у детей с эпилептическими синдромами, при которых расстройства когнитивной сферы, интеллекта, речи и поведения с аутистикоподобными проявлениями формируются в результате частых эпилептических приступов;
- II тип характеризуется психическими и социальными нарушениями, в том числе расстройствами аутистического спектра, при отсутствии эпилептических припадков. Второй вариант эпилептических энцефалопатий определяется как когнитивная эпилептиформная дезинтеграция – синдром приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии у них эпилептических приступов или с редкими приступами в анамнезе [17].

Опираясь на собственные клинические исследования и данные литературы, мы также выделили III группу – когда присутствуют клинические проявления РАС, однако эпилептические припадки могут отсутствовать или протекают скрыто, кроме того, не обнаруживаются грубые изменения эпилептиформного характера на ЭЭГ. Такой вид эпилептических энцефалопатий классифицируется как бессудорожные эпилептические энцефалопатии с расстройствами аутистического спектра и скрытыми или нераспознанными приступами [18].

Особые трудности диагностики эпилептических энцефалопатий у детей раннего возраста заключаются в том, что при отсутствии клинических проявлений в виде эпилептических припадков, а также эпилептиформных проявлений на ЭЭГ, основное внимание необходимо обращать на нарушения поведения ребенка и регресс ранее приобретенных навыков. Эпилептические припадки у детей с РАС могут иметь скрытый для окружающих характер и ошибочно интерпретироваться родителями как стереотипное поведение, истерики, нарушение ночного сна или тики.

Для определения особого варианта расстройств высших психических функций у детей с эпилептиформной активностью на ЭЭГ без эпилептических приступов в русскоязычной научной литературе введен термин «когнитивная эпилептиформная дезинтеграция» (КЭД). Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция – это комплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированных с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии частых эпилептических припадков, при этом допускаются единичные эпилептические припадки в анамнезе. Частота КЭД составляет около 5,7% среди детей до 14 лет [17]. Одним из вариантов КЭД является аутистический эпилептиформный регресс – состояние, характеризующееся развитием тяжелых коммуникативных нарушений у детей вследствие постоянной продленной эпилептиформной активности на ЭЭГ [19]. Те случаи РАС у детей раннего возраста, при которых не наблюдаются эпилептические припадки, при наличии эпилептиформной активности на ЭЭГ и даже без нее, но отмечается регресс в развитии, мы обозначили как когнитивная дезинтеграция (КД).

По данным К.Ю. Мухина, можно выделить три основные причины развития КЭД у детей [17]:

1) генетически детерминированное нарушение процессов созревания головного мозга;
2) нарушение нейрональных связей, обусловленное постоянной эпилептиформной активностью на ЭЭГ;
3) морфологические изменения в мозге, обусловленные патологией пренатального развития.

Взаимосвязь РАС и эпилептиформной дезинтеграции у детей является предметом пристального внимания и изучения многих исследователей в области психоневрологии детского возраста. Последние данные подтверждают факт неопределенности относительно алгоритма диагностики и лечения КЭД у детей.

Учитывая сложность дифференциальной диагностики расстройств нейроразвития у детей раннего и дошкольного возраста, нам кажется приемлемым использовать термин «когнитивная дезинтеграция» в



НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

нескольких случаях. Во-первых, для ситуаций, когда у ребенка отмечается необъяснимая потеря когнитивных, речевых, социальных и поведенческих навыков (регресс). Во-вторых, в случаях, когда длительное время отсутствует ожидаемый прогресс от лечебных и реабилитационных мероприятий. Диагноз «когнитивная дезинтеграция» не является окончательным и означает, что ребенок нуждается в дообследовании для выявления причин регресса или остановки в развитии.

Проанализировав данные научной литературы, мы приводим следующую классификацию вариантов когнитивной дезинтеграции у детей [20–27]:

1. КД с преимущественным поражением речевых функций:
   - синдром Ландау – Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия);
   - эпилептическая дисфазия с ранним дебютом;
   - приобретенный эпилептический оперкулярний синдром (оробукко-лингво-моторная диспраксия).
2. КД с преобладанием нарушений поведения:
   - психопатоподобный синдром;
   - шизофреноподобный синдром;
   - детский эпилептиформный аутистический регресс;
   - приобретенный эпилептический лобный синдром.
3. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция.
4. Синдром электрического эпилептического статуса медленного сна (CSWS).
5. Редкие формы:
   - алексия;
   - акалькулия;
   - синдром Герстмана (аграфия, акалькулия, пальцевая агнозия, право-левая дезориентация);
   - слуховая агнозия;
   - приобретенная эпилептическая зрительная агнозия.
6. Синдром Геллера (детское дезинтегративное расстройство, дезинтегративный психоз).
7. Синдром Ландольта (психические расстройства при форсированной нормализации ЭЭГ).

В последние годы кардинально изменилась концепция понимания эпилептических энцефалопатий. В частности, понятие «эпилептическая энцефалопатия», которое было впервые выделено в классификации ILAE (2010), было дополнено термином «энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия», что придало еще один шаг для понимания наиболее тяжелой группы эпилепсий [28]. Согласно исследованиям, эпилептическая энцефалопатия определяется наличием частой эпилептиформной активности, которая негативно влияет на развитие, вызывая замедление или ухудшение развития, и, как правило, сопровождается частыми эпилептическими припадками. Известно, что многие эпилептические энцефалопатии имеют идентифицированную молекулярно-генетическую этиологию. Термин «энцефалопатия развития» был введен в детскую неврологию и эпилептологию, поскольку он может учитывать многие аспекты, приводящие к нарушению нейроразвития у детей [29].



НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Например, генетическая мутация SCN2A, которая приводит к нарушению функционирования альфа-2-субъединиц натриевых ионных каналов очень часто является причиной РАС и может проявляться тяжелыми эпилептическими припадками или эпилептиформной активностью на ЭЭ [30]. Данная мутация может быть классической иллюстрацией энцефалопатии развития. Подобные состояния возникают при других мутациях, сопровождающихся развитием каналопатий, таких как KCNQ2 или STXBP1, которые могут быть причиной ранних эпилептических припадков и РАС у детей [29]. Сочетание генетических факторов с эпилептиформной активностью на ЭЭГ ухудшает прогноз и отрицательно влияет на развитие [31].

Другой проблемой, с которой достаточно часто сталкиваются специалисты в диагностике нарушения процессов нейроразвития, является выявление изменений на ЭЭГ [31]. Иногда при наличии эпилептических припадков ЭЭГ-мониторинг не дает классической эпилептиформной картины. Могут быть обнаружены неспецифические изменения на ЭЭГ в виде замедления или асимметрии ритма, медленные волны, фокальные спайки или острые волны, часто доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЕПТ), возможны и генерализованные эпилептиформные изменения, которые, как правило, обнаруживаются при ЭЭГ-мониторинге сна и отсутствуют при проведении рутинной дневной ЭЭГ. Однако окончательных диагностических ЭЭГ-критериев эпилептиформной или «псевдоэпилептиформной» активности головного мозга у детей с РАС на сегодня не сформировано, что требует проведения исследований [16, 32].

В основе развития КЭД лежит нарушение синоптической пластичности, вызывается дисбалансом возбуждения и торможения в мозге, который развивается. Известно, что изменения в тормозной трансмиссии влияют на процесс обучения, нарушая его течение [13, 18]. Для нормального функционирования мозга важное значение имеет баланс между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами. Нарушение соотношения между тормозящим нейротрансмиттером – ГАМК и возбуждающими – глутаматом и аспартатом является одним из механизмов эпилептогенеза в мозге [33].

Такие нарушения являются одним из ключевых факторов, отвечающих за возникновение эпилептических припадков, а также могут проявляться в патогенезе РАС. На основе этих фактов можем сделать вывод, что во многих случаях развитие РАС является следствием эпилептической энцефалопатии, развивающейся в мозге вследствие нейрометаболических нарушений. Поэтому одним из кардинальных направлений лечения РАС при наличии эпилептических припадков или эпилептиформной активности является применение ГАМК-эргических препаратов, способствующих восстановлению баланса в системе возбуждения-торможения в ЦНС и нормализации концентрации ГАМК [33].

Лечение КЭД и КД у детей предусматривает в большинстве случаев назначение антиконвульсивной терапии (ламотриджин, леветирацетам, этосуксимид или сультиам). В это время желательно назначить препараты ГАМК-эргического действия, которые потенцируют действие ГАМК в мозге и нормализуют баланс нейромедиаторов.



НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

В коррекции КЭД у детей с расстройствами аутистического спектра сотрудники нашего отделения широко применяют препараты из группы нейроадаптогенов – «Силента» и «Когивис», которые имеют сбалансированный состав с содержанием необходимых витаминов, макроэлементов и аминокислот. Благодаря применению данных препаратов происходит быстрая нормализация баланса возбуждающих и тормозных нейромедиаторов, положительно влияющая на эмоциональную, поведенческую и когнитивные сферы ребенка.

У детей с когнитивной дезинтеграцией при гиперактивности, импульсивности, тревоге, повышенной возбудимости, нарушениях засыпания и сна, наличии парасомний, эмоциональной лабильности, вегетативных нарушениях показано применение препарата «Силента». В его состав входит 50 мг аминокислоты L-триптофан, 30 мг магния, 80 мг экстракта цветов ромашки, 50 мг экстракта листьев мелиссы и 20 мг экстракта соцветий липы широколиственной.

L-триптофан представляет собой аминокислоту, которая выступает в роли предшественника серотонина, участвующего в регуляции настроения, циркадных ритмов и поведения. Благодаря содержанию L-триптофана, магния и травяных экстрактов «Силента» обладает выраженным седативным, анксиолитическим и нормотимическим действием, снижает мышечное напряжение и частоту сердечных сокращений, устраняет проявления гиперактивности и психомоторного возбуждения.

У детей с преобладанием в клинической картине симптомов астено-невротического синдрома, сопровождающегося мышечной слабостью, гипотонией, повышенной утомляемостью, дефицитом внимания, нарушением способности к обучению и усвоению новой информации, трудностями с запоминанием, задержкой развития речи, когнитивными нарушениями, вегетативной дисфункцией с преобладанием ваготонии, целесообразно назначение препарата «Когивис».

В состав препарата «Когивис» входит 35 мг аспарагина, 32,5 мг глутамина, 35 мг DL-фосфосерин и 0,75 мг витамина B6. Аминокислота аспарагин обладает свойствами агониста NMDA-рецепторов, нормализует баланс возбуждения и торможения, тем самым стабилизируя нервные процессы в организме, также играет важную роль в метаболизме аммиака. Аминокислота глутамин является предшественником многих нейротрансмиттеров, улучшает функционирование головного мозга. DL-фосфосерина – важный компонент мембран всех клеток организма, в большом количестве содержится в головном мозге, оказывает нейропротекторное и энерготропное действие. Витамин B6 в качестве кофермента принимает участие в большом количестве метаболических процессов, а также необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности влияния препаратов нейроадаптогенного действия «Когивис» и «Силента» на проявления когнитивной дезинтеграции у детей с расстройствами аутистического спектра.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования было обследовано 36 детей с КЭД в возрасте от 3 до 7 лет (средний возраст составил 45,5±8,23 мес.). Среди них было 20 мальчиков и 16 девочек, которые находились на обследовании и лечении в отделении психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А.Н. Лукьяновой НАМН Украины». Всем детям был установлен диагноз РАС на основании клинического осмотра и результатов опросников M-CHAT (модифицированный скрининговый тест на аутизм для детей раннего возраста) и CARS (рейтинговая шкала аутизма у детей), а также в соответствии с критериями DSM-V.

Исследование проводилось в соответствии с принципами биоэтики и деонтологии и было согласовано с локальной этической комиссией.

Всем детям было проведено комплексное обследование, которое включало сбор анамнеза с уточнением особенностей течения пре- и перинатального периода, клинико-неврологическое обследование, оценка по шкале Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), инструментальные методы: электроэнцефалография (ЭЭГ), видео-ЭЭГ мониторинг (в т. ч. во время ночного сна), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и МР-трактография с использованием магнитно-резонансного томографа Philips Achieva 3.0 Tesla.

Биоэлектрическую активность головного мозга регистрировали стандартным способом на 16-канальном диагностическом комплексе Спектр+ в составе блока ЭЭГ сигналов Нейрон-Спектр+. Видео-ЭЭГ мониторинг ночного сна проводился в течение 8 часов с использованием того же прибора.

Все дети были разделены на 2 группы в зависимости от клинических особенностей и проявлений КЭД.

1-я группа (n=19) – дети с преобладанием в клинической картине тревоги, раздражительности, гиперактивности, стереотипного поведения, нарушений ночного сна.

2-я группа (n=17) – дети с преобладанием повышенной утомляемости, мышечной гипотонии, снижением концентрации внимания и запоминания, задержкой развития речи и когнитивных функций, астено-невротическим синдромом.

Детям 1-й группы назначался препарат нейроадаптогенного действия «Силента» по 2,5 мл 3 раза в день в течение 21 дня. Дети 2-й группы получали сироп «Когивис» 2,5 мл 2 раза в день в течение 21 дня. Результаты лечения оценивались с помощью теста ATEC и повторной МР-трактографии через 1 мес. после окончания курса лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности лечения использовалась шкала Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), которая состоит из 4 субшкал: I – речь и коммуникативные функции; II – социальные функции; III – сенсорные и когнитивные функции; IV – физические функции, поведение. Эффективность лечения оценивалась по отдельным шкалам в каждой группе обследованных детей следующим образом:

1) отсутствие улучшения (увеличение количества баллов по соответствующей шкале менее чем на 20%);



НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

2) умеренное улучшение (увеличение количества баллов по соответствующей шкале на 20–50%);
3) значительное улучшение (увеличение количества баллов по соответствующей шкале более чем на 50%).

Клинические результаты проведенного лечения приведены в табл. 1.

В представленной табл. 1 наглядно показан процент положительных ответов на примененную в исследовании схему лечения по всем четырем субшкалам методики ATEC. Римскими цифрами показаны номера субшкал. Примечательно, что дети 1-й группы показали высокий процент положительного ответа на терапию (78,9%) по субшкале IV – физические функции, поведение, в то же время более 73,6% детей имели положительные результаты по субшкале III – сенсорные и когнитивные функции. У детей данной группы мы отмечали выраженное уменьшение тревоги, раздражительности, эмоциональной лабильности, гиперактивности и стереотипного поведения, нормализацию засыпания и ночного сна.

У детей 2-й группы наибольший процент положительных ответов отмечался по субшкалам I – язык и коммуникативные функции (88,2%) и IV – физические функции, поведение (82,3%). У детей данной группы отмечалось снижение утомляемости, увеличение интереса к занятиям, улучшение памяти и концентрации внимания, языковых и когнитивных функций.

Для объективной оценки состояния центральной нервной системы обследованным детям проводилось МРТ головного мозга с дополнительным проведением МР-трактографии.

С помощью 3D-реконструкции проводится оценка следующих проводящих путей головного мозга:

1) передний отдел дугообразного тракта – пучок включает в себя многие ведущие волокна, соединяющие лобную, височную и теменную доли мозга. В пучок входят длинные продольные и короткие

**Таблица 1**
**Результаты лечения обследованных детей, абс. (%)**

| Субшкалы теста ATEC | Количество детей со значительным улучшением после курса лечения в разных группах | |
|---|---|---|
| | группа 1 (n=19) | группа 2 (n=17) |
| I | 12 (63,2) | 15 (88,2) |
| II | 11 (57,9) | 12 (70,5) |
| III | 14 (73,6) | 12 (70,5) |
| IV | 15 (78,9) | 14 (82,3) |

**Table 1**
**Results of the subscale ATEC test after treatment of children with cognitive disintegration and ASD (n=36)**

| Subscale of the ATEC test | The number of children with significant improvement after treatment in different groups | |
|---|---|---|
| | group 1, n=19 (%) | group 2, n=17 (%) |
| I | 12 (63.2) | 15 (88.2) |
| II | 11 (57.9) | 12 (70.5) |
| III | 14 (73.6) | 12 (70.5) |
| IV | 15 (78.9) | 14 (82.3) |

Note: ATEC – Autism Treatment Evaluation Checklist.



НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

U-образные волокна. Основная функция этого тракта – артикуляционный компонент языка, координация движений;

2) задний отдел дугообразного тракта – соединяет височную и затылочную доли. Ведущие волокна от верхней, средней и нижней височных извилин связывают боковую и полюсную поверхности затылочной доли. Этот тракт проходит вдоль нижнего рога бокового желудочка и по боковой стороне затылочной доли;
3) крючкообразный тракт – соединяет крючок височной доли с орбитальной и полюсной корой лобной доли (участок нижней лобной извилины). Также его волокна соединяют полюс височной доли, верхнюю и среднюю височные извилины, миндалевидное тело, гиппокамп. В доминантном полушарии мозга этот пучок принимает участие в социальном взаимодействии и понимании речи;
4) мозолистое тело – содержит проекционные проводящие пути от различных отделов коры головного мозга и ассоциативные волокна, сочетающие правое и левое полушария мозга. Поражение проводящих путей мозолистого тела лежит в основе расстройств высших социальных и коммуникативных функций.

Метод МР-трактографии, который применялся для обследования до и после начала лечения, позволяет получить количественные характеристики анатомического строения проводящих путей, а именно фракционную анизотропию (FA) и коэффициент диффузии (ADC) белого вещества трактов, толщину и длину отдельных трактов. Показатели глубины залегания проводящих путей могут также указывать на функции соответствующих отделов мозга. Полученные результаты измерения показателей фракционной анизотропии и коэффициента диффузии у детей с КЭД приведены в табл. 2.

По результатам проведенного обследования выявлено статистически достоверное повышение средних показателей фракционной анизотропии и коэффициента диффузии в передних и задних отделах дугообразного тракта доминантного полушария, правого и левого крючкообразных трактов, а также в колене и валике мозолистого тела ($p<0,01$).

**Таблица 2**
**Результаты измерения показателей фракционной анизотропии и коэффициента диффузии с помощью МР-трактографии у детей с РАС**

| Показатель | До лечения | | | | После лечения | | | | $t_{Эмп}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | группа 1 | | группа 2 | | группа 1 | | группа 2 | | |
| | FA | ADC | FA | ADC | FA | ADC | FA | ADC | |
| Дугообразный тракт | | | | | | | | | |
| – передний отдел | 0,526 | 0,603 | 0,534 | 0,096 | 0,69 | 0,803 | 0,834 | 0,296 | 3,2# |
| – задний отдел | 0,534 | 0,119 | 0,534 | 0,010 | 0,734 | 0,819 | 0,834 | 0,110 | 3,1# |
| Крючковидный тракт | | | | | | | | | |
| – правый | 0,399 | 0,494 | 0,11 | 0,22 | 0,899 | 0,794 | 0,21 | 0,74 | 3,6# |
| – левый | 0,154 | 0,584 | 0,12 | 0,41 | 0,354 | 0,784 | 0,32 | 0,72 | 3,3# |
| Мозолистое тело | | | | | | | | | |
| – колено | 0,468 | 0,524 | 0,43 | 0,310 | 0,580 | 0,661 | 0,550 | 0,61 | 4,2# |
| – валик | 0,532 | 0,340 | 0,53 | 0,2 | 0,620 | 0,730 | 0,60 | 0,72 | 0,3 |

Примечание: # разница между группами статистически достоверна.



НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

**Table 2**
**Results of measurement of fractional anisotropy and diffusion coefficient with MR tractography in children with ASD (n=36)**

| Indicator | Before treatment | | | | After treatment | | | | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | group 1 n=19 | | group 2 n=17 | | group 1 n=19 | | group 2 n=17 | | |
| | FA | ADC | FA | ADC | FA | ADC | FA | ADC | |
| Tractus arcuate | | | | | | | | | |
| – front part | 0.526 | 0.603 | 0.534 | 0.096 | 0.69 | 0.803 | 0.834 | 0.296 | **3.2#** |
| – rear part | 0.534 | 0.119 | 0.534 | 0.010 | 0.734 | 0.819 | 0.834 | 0.110 | **3.1#** |
| Fasciculus uncinatus | | | | | | | | | |
| – left | 0.399 | 0.494 | 0.11 | 0.22 | 0.899 | 0.794 | 0.21 | 0.74 | **3.6#** |
| – right | 0.154 | 0.584 | 0.12 | 0.41 | 0.354 | 0.784 | 0.32 | 0.72 | **3.3#** |
| Corpus callosum | | | | | | | | | |
| – genu | 0.468 | 0.524 | 0.43 | 0.310 | 0.580 | 0.661 | 0.550 | 0.61 | **4.2#** |
| – splenium | 0.532 | 0.340 | 0.53 | 0.2 | 0.620 | 0.730 | 0.60 | 0.72 | 0.3 |

Notes: # bold values mean P<0.01; FA – fractional anisotropy; ADC – apparent diffusion coefficient.

Полученные показатели фракционной анизотропии свидетельствуют об относительном увеличении толщины и длины указанных трактов, а повышение показателя диффузии указывает на увеличение насыщенности проводящих путей молекулами воды, содержащейся в основном в миелиновых оболочках. Таким образом, повышение показателя FA отражает увеличение толщины тракта, а показателя ADA – увеличение содержания миелина.

В качестве примеров клинических наблюдений приводим изображение МР-томограмм головного мозга детей с когнитивной дезинтеграцией и проявлениями РАС (рис. 1–2).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РАС является полиэтиологическим заболеванием, причины возникновения и механизмы развития которого остаются дискутабельными. Известно, что РАС может возникать у детей с резистентными эпилептическими припадками, а также под влиянием злокачественной эпилептиформной активности. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция как отдельный вариант бессудорожной эпилептической энцефалопатии – это комплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированных с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии частых эпилептических припадков, при этом допускаются единичные эпилептические припадки в анамнезе.

Назначение препаратов нейроадаптогенного действия «Силента» и «Когивис» у детей с когнитивной дезинтеграцией приводит к улучшению их качества жизни благодаря быстрой нормализации эмоциональной и поведенческой сферы. Детям с преобладанием в симптомокомплексе тревоги, раздражительности, гиперактивности, стереотипного поведения, нарушений ночного сна рекомендуется назначение препарата «Силента». У детей данной группы отмечается выраженное уменьшение тревоги, раздражительности, эмоциональной лабильности, гиперактивности и стереотипного поведения, нормализация засыпания и ночного сна в течение 3 недель приема «Силента». Детям с проявлениями повышенной утомляемости, мышечной гипотонии, снижением концентрации внимания и запоминания, задержкой развития



НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

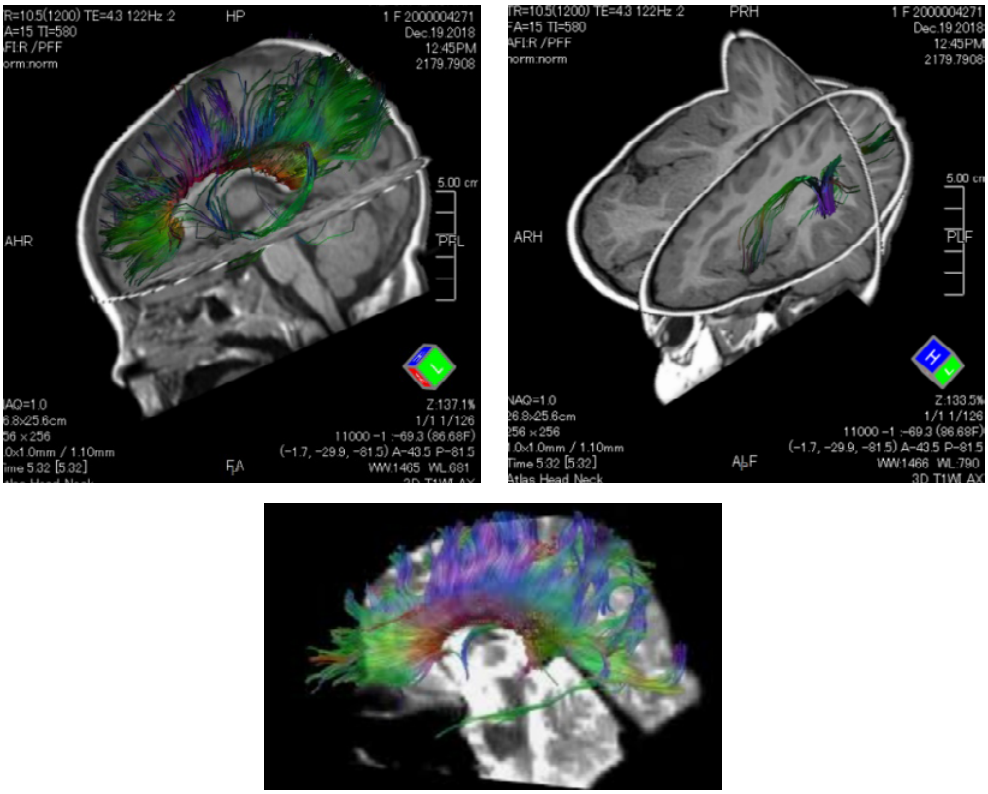



**Рис. 1. МР-трактография (собственное наблюдение) – снижение количества и толщины проводящих путей мозолистого тела у ребенка с КЭД (4 года 2 мес.)**

**Fig. 1. Result of MRI-tractography (boy of 4 y. 2 m. old) – reduction of quantity and thickness of conducting ways in a corpus callosum in a child with CED**

речи и когнитивных функций, астено-невротическим синдромом показано применение сиропа «Когивис». Терапия с включением сиропа «Когивис» в течение 21 дня способствует улучшению жизненного тонуса, увеличению интереса к занятиям, улучшению памяти и концентрации внимания, речевых когнитивных функций.

По результатам проведенной МР-трактографии до и после курса лечения препаратами «Силента» и «Когивис» выявлено статистически достоверное повышение средних показателей фракционной анизотропии и коэффициента диффузии в передних и задних отделах дугообразного тракта доминантного полушария, правого и левого крючкообразных трактов, а также в колене и валике мозолистого тела. Данные проводящие пути являются функциональным субстратом развития экспрессивной и рецептивной речи, сложных социальных и исполнительных функций. Полученные показатели фракционной анизотропии свидетельствуют об относительном увеличении толщины и длины указанных трактов, а повышение показателя диффузии указывает на увеличение насыщенности проводящих путей молекулами воды, содержащейся в основном в миелиновых оболочках, что свидетельствует об увеличении



НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

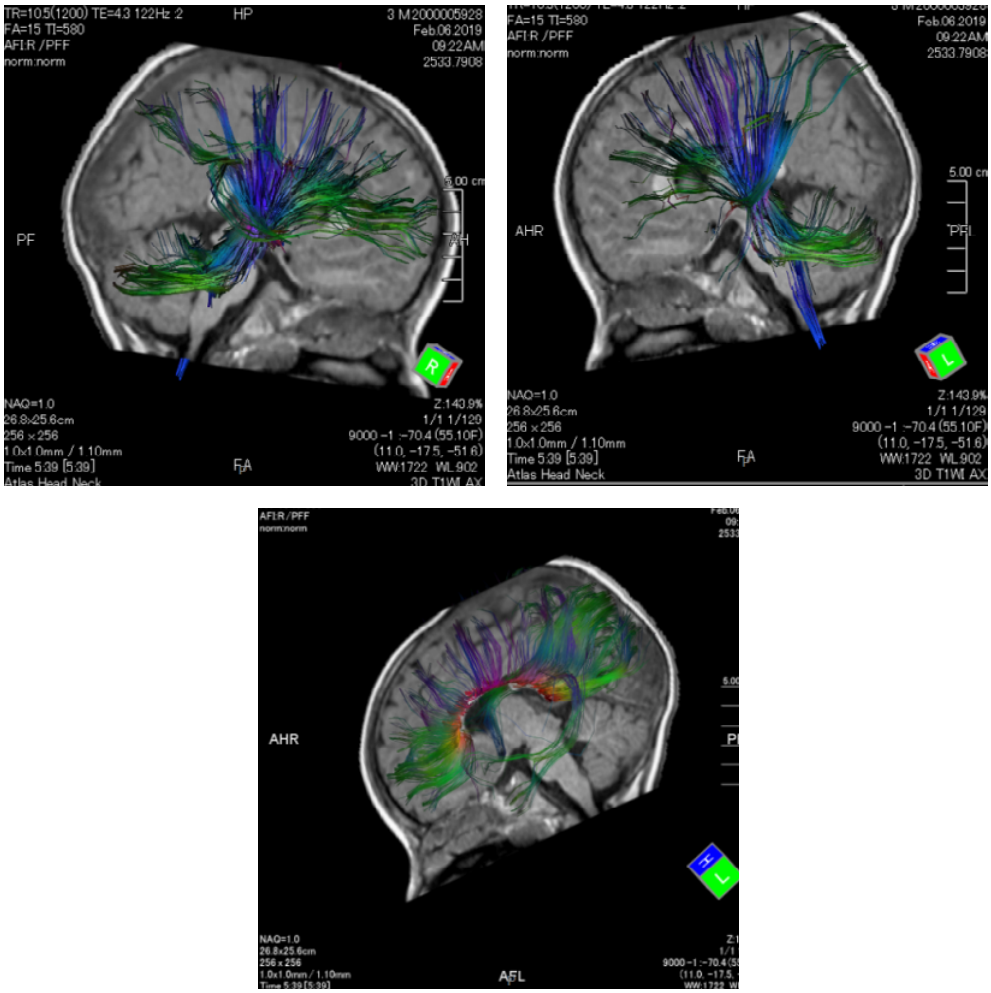



**Рис. 2. МР-трактография (собственное наблюдение) – снижение количества и толщины проводящих путей (признаки аксонального поражения) в зоне у ребенка с КЭД (2 года 8 мес.)**

**Fig. 2. Result of MRI-tractography (boy of 2 y. 8 m. old) – reduction of quantity and thickness of conducting ways (signs of axonal damage) in a zone in a child with CED**

содержания миелина в проводящих путях. Полученные результаты требуют дальнейшего исследования и проверки на больших выборках с включением в исследование контрольной группы.

Полученные результаты подтверждают нашу точку зрения, что РАС у детей раннего возраста является не отдельной нозологической формой, а синдромом при патологических, нарушающих развитие головного мозга состояниях, среди которых в раннем возрасте преобладают эпилептические энцефалопатии и орфанные заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Hansen B.H., Oerbeck B., Skirbekk B., Petrovski B.É., Kristensen H. (2018) Neurodevelopmental disorders: prevalence and comorbidity in children referred to mental health services. *Nordic journal of psychiatry*, vol. 72(4), pp. 285–291. https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1444087
2. American Psychiatric Association. (2013) Neurodevelopmental disorders. In Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm05
3. Marcenkovskij I.A. (2013) Rasstrojstva spektra autizma: voprosy rannej diagnostiki [Autism spectrum disorders: issues of early diagnostics] [Elektronnyj resurs]. *NeuroNews*, 1(46). Available at: http://neuronews.com.ua/ru/issue-article-754/Rasstroystva-spektra-autizma-voprosy-ranney-diagnostiki#gsc.tab=
4. Gorb A.L., Matinenko Ya.A. (2019) *Analiz deyakih paraklinichnih obstezhen' u ditej z porushennyam kognitivnogo rozvitku ta rozladami autistichnogo spektru* [Analysis of some paraclinical examinations in children with disorders of cognitive development and autism spectrum disorders]. Tezi II Nacional'nogo kongressu «Aktual'ni pitannya perinatal'noï nevrologiï» (17–18 zhovtnya 2019 r., m. Kiïv, Ukraïna), pp. 77. doi: 10.22141/2224-0713.8.110.2019.187895
5. Kirilova L.G. (2020) Rozladi autistichnogo spektra v ditej rann'ogo viku: evolyuciya poglyadiv ta mozhlivosti diagnostiki (chastina 1) [Autism spectrum disorders in young children: evolution of views and diagnostic capabilities (part 1)]. *Mizhnarodnij nevrologichnij zhurnal*, vol. 16(4), pp. 37–42. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2020_16_4_9 (in Ukrainian)
6. Rozladi autistichnogo spektra (rozladi zagal'nogo rozvitku). Unifikovanij klinichnij protokol pervinnoï, vtorinnoï (specializovanoï), tretinnoï (visokospecializovanoï) medichnoï dopomogi ta medichnoï reabilitaciï [Autism spectrum disorders (disorders of general development). A unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation]. Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukraïni vid 15 chervnya 2015 r. № 341.
7. (2018) *«Lyudi doshchu» – hto voni? Abo shcho vi znaete pro autizm?* ["People of rain" – who are they? Or what do you know about autism?] Centr Gromads'kogo Zdorov'ya MOZ Ukraïni. https://phc.org.ua/news/lyudi-doschu-khto-voni-abo-scho-vi-znaete-pro-autizm
8. Woodbury-Smith M., Scherer S.W. (2018) Progress in the genetics of autism spectrum disorder. *Dev. Med. Child Neurol.*, 60, pp. 445–451. doi: 10.1111/dmcn. 13717
9. Lyall K., Croen L., Daniels J., Fallin M.D., Ladd-Acosta C., Lee B.K., Park B.Y., Snyder N.W., Schendel D., Volk H., Windham G.C., Newschaffer C. (2017) The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annual Review of Public Health*, vol. 38(1), pp. 81–102. https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318
10. Christensen D.L., Bilder D.A., Zahorodny W., Pettygrove S., Durkin M.S., Fitzgerald R.T., Rice C., Kurzius-Spencer M., Baio J., Yeargin-Allsopp M. (2016) Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among 4-Year-Old Children in the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, vol. 37(1), pp. 1–8. https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000000235.
11. Besag F. (2017) Epilepsy in patients with autism: links, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, vol. 14, pp. 1–10. https://doi.org/10.2147/ndt.s120509.
12. El Achkar C.M., Spence S.J. (2015) Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, vol. 47, pp. 183–190. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.022
13. Kirilova L.G., Tkachuk L.I. (2016) Diagnostika kognitivnoï epileptiformnoï dezintegraciï z rozladami autistichnogo spektru u detej rann'ogo viku [Diagnostics of cognitive epileptiform disintegration with autism spectrum disorders in young children]. *Perinatologiya ta pediatriya*, 2(66), pp. 106–111.
14. Marcenkovskij I.A., Marcenkovska I.I. (2018) Rozladi autistichnogo spektra ta epilepsiï u ditej: osoblivosti klinichnogo perebigu ta terapiï [Autism spectrum disorders and epilepsy in children: features of clinical course and therapy]. *NejroNews*, vol. 8 (100), pp. 30–33.
15. Fisher R.S., Cross J.H., French (2017) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, vol. 58(4), pp. 522–530. https://doi.org/10.1111/epi.13670
16. Jeste S.S., Tuchman R. (2015) Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: Two Sides of the Same Coin? *Journal of child neurology*, vol. 30(14), pp. 1963–1971. https://doi.org/10.1177/0883073815601501
17. Muhin K.Yu. (2012) Kognitivnaya epileptiformnaya dezintegraciya: definiciya, diagnostika, terapiya [Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnostics, therapy]. *Russkij zhurnal detskoj nevrologii*, vol. 7(1), pp. 3–20. https://doi.org/10.17650/2073-8803-2012-7-1-3-20
18. Antipkin Yu.G., Kirilova L.G. (2019) Problema rozladiv autistichnogo spektru v ditej z pozicïï dityachogo nevrologa: bezperervnij proces piznannya skladnoï ditini [The problem of autism spectrum disorders in children from the perspective of pediatric neurologist: a continuous process of learning of a difficult child]. *Zhurnal Nacional'noï akademiï medichnih nauk ukraïni*, vol. 5(2), pp. 188–196.
19. Gluhova L.Yu. (2012) Autisticheskij epileptiformnyj regress [Autistic epileptiform regression]. *Russkij zhurnal detskoj nevrologi*, vol. 7(1), pp. 21–30.
20. Muzio M.R., Cascella M., Al Khalili Y. *Landau Kleffner Syndrome* [Updated Jul 4, 2020]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547745/
21. Fomina M.Yu., Pavlova O.I. (2012) Epilepticheskie encefalopatii. Nejrohirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta, vol. 34(4), pp. 48–60.
22. Qiu J.Q., Cui Y., Sun L.C., Zhu Z.P. (2017) Aphasic status epilepticus as the sole symptom of epilepsy: A case report and literature review. *Experimental and therapeutic medicine*, 14(4), pp. 3501–3506. https://doi.org/10.3892/etm.2017.4979
23. Peng B.W., Liang H.C., Li J.L. (2019) Acquired epileptiform opercular syndrome evaluated with real-time transcranial Doppler ultrasound-video-electroencephalogram before and after treatment: a case report, *BMC Neurol*, vol. 19, pp. 166. https://doi.org/10.1186/s12883-019-1389-0
24. Barger B.D., Campbell J., Simmons C. (2016) The relationship between regression in autism spectrum disorder, epilepsy, and atypical epileptiform EEGs: A meta-analytic review. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, vol. 42(1), pp. 45–60. https://doi.org/10.3109/13668250.2016.1208812
25. Khoo H.M., Fujita Y., Tani N., Oshino S., Kagitani-Shimono K., Kishima H. (2020) Mystery Case: Parietal lobe epilepsy with ictal manifestation of Gerstmann syndrome. *Neurology*, vol. 94(4), pp. e430–e433. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000008841
26. Tan C., Frewer V., Cox G., Williams K., Ure A. (2021) Prevalence and Age of Onset of Regression in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Metaanalytical Update. *Autism Research*, pp. 1–2. https://doi.org/10.1002/aur.2463
27. Besag F.M.C., Vasey M.J. (2021) Seizures and Epilepsy in Autism Spectrum Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 44(1), pp. 51–68. https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.11.005
28. Panayiotopoulos C.P. (2011) The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: A clinician's critical view and contribution. *Epilepsia*, vol. 52(12), pp. 2155–2160. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03288.x
29. Scheffer I.E., Bercovic S., Capovilla G. (2017) ILAE classification of the epilepsies position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*, vol. 58, pp. 512–521.
30. Wolf M., Johannesen K.M., Hedrich U.B.S. (2017) Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*, vol. 140, pp. 1316–1336.
31. Weckhuysen S., Mandelstam S., Suls A. (2012) KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of neonatal epileptic encephalopathy. *Ann. Neurology*, vol. 81, pp. 15–25.
32. Kumaraku A.T. (2015) Epilepsy in autism spectrum disorders. *EJPN*, 19, pp. 58.
33. Kirilova L.G. (2017) Porushennya metabolizmu nejromediatoriv u ditej iz rozladami autistichnogo spektra (oglyad literaturi ta vlasni dani) [Neurotransmitters metabolism disorders in children with autism spectrum disorders (literature review and our own data)]. Mizhnarodnij nevrologichnij zhurnal, pp. 7–14. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2017_4_3
34. Kotagal P. (2017) Current Status of Treatments for Children with Electrical Status in Slow-Wave Sleep (ESES/CSWS). *Epilepsy currents*, vol. 17(4), pp. 214–216. https://doi.org/10.5698/1535-7597.17.4.214


Поступила/Received: 09.02.2021
Контакты/Contacts: kirilova.lgr@gmail.com



НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ