

Атипичный аутизм у детей: особенности соматоневрологического статуса и амбулаторного наблюдения врачом общепедиатрического профиля

М.Ю. Бобылова¹, И.В. Винярская², К.Ю. Быстрова³, Ю.К. Нароваткина⁴

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва;

²ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва;

³ГКУ «Первомайский детский дом-интернат для умственно отсталых детей», Кострома;

⁴НОУ «Школа Святого Георгия», Москва

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова maria_bobylova@mail.ru

Расстройства аутистического спектра у детей привлекают все большее внимание врачей общей практики, что обусловлено уточнением диагностических критериев и признанием факта существования атипичного аутизма, который является синдромом многих заболеваний. Авторы подробно рассматривают теории происхождения аутизма, клинические проявления атипичного аутизма, в том числе возможные неврологические и соматические нарушения. Отдельное внимание уделено связи аутистического расстройства и эпилепсии или эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. Сделан акцент на необходимости междисциплинарного подхода и взаимодействия клиницистов различных специальностей при лечении пациентов с аутистическим расстройством.

Ключевые слова: аутизм, атипичный аутизм у детей, патогенез, клинические проявления, эпилепсия, эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме, лечение

ATYPICAL AUTISM IN CHILDREN: THE SPECIFIC FEATURES OF THEIR SOMATIC AND NEUROLOGICAL STATUS AND OUTPATIENT FOLLOW-UP BY A GENERAL PEDIATRICIAN

M. Yu. Bobylova¹, I. V. Vinyarskaya², K. Yu. Bystrova³, Yu. K. Narovatkina⁴

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow;

²Children's Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³Pervomaisk Home for Mentally Handicapped Children, Kostroma;

⁴St. Georg's School, Moscow

Autism spectrum disorders in children are attracting the increasing attention of general practitioners, which is due to the specification of diagnostic criteria and to the recognition of the fact that there is atypical autism that is a syndrome of many different diseases. The authors consider in detail the theory of autism and the clinical manifestations of atypical autism, including possible neurological and somatic disorders. Individual attention is placed on the association of autistic disorder with epilepsy or epileptiform activity on the electroencephalogram. An emphasis is made on the need for an interdisciplinary approach and on the interaction of clinicians of different specialties when treating patients with autistic disorder.

Key words: autism, atypical autism in children, pathogenesis, clinical manifestations, epilepsy, epileptiform activity on the electroencephalogram, treatment

Расстройства аутистического спектра у детей привлекают все большее внимание врачей общей практики, что обусловлено уточнением диагностических критериев и признанием факта существования атипичного аутизма, который является синдромом различных заболеваний [15] и, в отличие от первичного аутизма, сопровождается снижением интеллекта, эпилепсией и очаговыми неврологическими симптомами [4].

В данной статье представлен более широкий взгляд на аутизм (выходящий за пределы исключительно психиатрической патологии), принимающий

во внимание прежде всего *status praesens* пациента в целом, с акцентом на неврологические симптомы, поскольку именно они являются свидетельством неблагополучия функционирования нервной системы.

Актуальность проблемы обусловлена следующими фактами:

1) первичная диагностика аутизма слабо развита, так как врачи первичного звена — участковые педиатры и неврологи — не распознают симптомы данного заболевания и своевременно не направляют ребенка к психиатру для получения специализированной помощи;

2) ребенок с аутизмом имеет ряд особенностей соматического и неврологического статуса, поэтому помимо систематического наблюдения психиатра он должен получать квалифицированную помощь других специалистов, заключающуюся как в обследованиях, так и в лечении;

3) аутизм — сложное расстройство психического развития, требующее междисциплинарного подхода, взаимодействия и взаимопонимания врачей различных специальностей.

Аутизм — нарушение развития, характеризующееся регрессом речи, общения и социальных взаимодействий, сопровождающееся стереотипным поведением.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, атипичный аутизм — общее расстройство развития, которое отличается от аутизма либо возрастом начала, либо клиническими проявлениями заболевания.

По данным крупных популяционных исследований, распространенность аутизма составляет 1 на 100 детей. У мальчиков аутизм встречается в 4 раза чаще [21, 23, 42].

Аутизм — полиэтиологичное состояние. Этиология первичного аутизма остается неизвестной, предполагается роль наследственности и влияние средовых факторов [1, 17]. Вторичный аутизм могут вызвать различные факторы, нарушающие созревание синапсов в пренатальном и раннем постнатальном периодах (вирусы, радиация, травма, хроническая внутриутробная гипоксия и острая асфиксия, интоксикация) [18, 29]. Риск аутизма повышается также с увеличением возраста отца на момент зачатия [48]. Генетические и хромосомные синдромы составляют 25–50 % в структуре этиологических факторов аутизма, причем чем тяжелее аутизм, тем более вероятно, что он имеет генетическую природу [40, 53]. В частности, аутизм отмечается у 25–47 % больных синдромом фрагильной X-хромосомы, у 5–10 % больных синдромом Дауна, у 16–48 % больных туберозным склерозом. Также аутизм характерен для синдромов Ангельмана, Жуберта, Коэна, эпилептических энцефалопатий, особенно синдрома Веста [59]. При осмотре в 15–20 % случаев можно выявить стигмы дизэмбриогенеза, указывающие на нарушение внутриутробного развития и синдромальный характер аутизма [46]. Однако у большинства детей фенотип нормальный.

Основная патогенетическая гипотеза объясняет аутизм снижением или повышением активности функциональных связей и их нейрональной синхронизацией, что вызывает социальные, коммуникативные, когнитивные и сенсомоторные нарушения [14, 36].

Аутизм — генетически гетерогенное состояние с полигенным наследованием. Основные мутации выявлены в генах, которые кодируют синаптические свя-

зи, нейромедиаторы, миграцию и дифференциацию клеток [35, 45].

Магнитно-резонансная томография и морфологические исследования при аутизме

На макроуровне выявляют увеличение объема и веса головного мозга [20, 51], гипотрофию мозжечка [24]. Исследование большой выборки больных аутизмом с применением метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявило высокую частоту аномалий головного мозга (48 %), в том числе нарушение серо-белой демаркации, расширение пространств Вирхова—Робена, аномалии височной доли [25] и мозолистого тела, полимикрогирию [58]. Однако до сих пор МРТ не включена в стандарты исследования пациентов с аутизмом.

Течение аутизма

По мнению большинства авторов, первые симптомы аутизма появляются в 12–18 мес [1, 13] и включают регресс развития и кататонические явления [15]. Дебют атипичного аутизма, по данным Н.В. Симашковой (2006), в 86 % случаев бывает аутохтонным (без явных провоцирующих факторов), в 9 % — соматогенно обусловленным, в 5 % — психогенным [15]. В качестве психогенных факторов нередко выступает стресс при отлучении от груди, отъезде родителей на отдых (когда ребенка оставляют с бабушкой), при перемене места жительства или нарушении режима (часто также при поездке на отдых, в частности на море). Соматогенной провокацией обычно служат тяжело протекающие интеркуррентные инфекции, вакцинация, начало посещения детского дошкольного учреждения, а также острые травмы и оперативные вмешательства, требующие госпитализации.

Течение аутизма характеризуется четкой стадийностью [15]:

I — стадия психоза — продолжается 1–6 мес, проявляется отрешенностью, самоизоляцией, угасанием эмоций, снижением общей активности, остановкой развития;

II — стадия регресса — продолжается 6–12 мес, сопровождается дальнейшим снижением активности, нарастанием глубины аутизма, утратой речи, навыков самообслуживания, опрятности, поеданием несъедобных объектов (синдром Пика). Особенно выражены двигательные стереотипии: больные вытягивают пальцы рук и сжимают их в кулак, закладывают один палец на другой, быстро выбрасывают пальцы вперед, сжимают их в кулаки, поднимают руки на уровне плеч или держат высоко над головой. Возвращаются свойственные более ранним этапам развития примитивные жесты в виде атетоза пальцев. Больные периодически напрягают мышцы туловища, прижимая к нему согнутые в локтевых суставах руки, затем взмахивают рука-

ми, как крыльями, потирают кисти друг о друга. При этом регресс не затрагивает крупную моторику;

III – кататоническая стадия (от 1,5 до 2 лет) – характеризуется «смягчением» симптомов аутизма, появлением кататонических расстройств в форме двигательного возбуждения с маневренным бегом, кружениями, раскачиваниями по диагонали или из стороны в сторону в положении стоя, сидя и лежа. Больные импульсивно прыгают, бегают по мебели, карабкаются наверх. При этом сохраняются негативизм и стереотипии.

По завершении III стадии наблюдается постепенное улучшение. Сохраняются гиперактивность в сочетании с импульсивностью, психопатоподобные и неврозоподобные (в виде примитивных навязчивостей) расстройства. Развитие возобновляется. Появляется реакция на окружающих, на обращенную речь, формируются навыки опрятности. При эмоциональном напряжении ребенок может неожиданно произносить отдельные слоги, слова, словосочетания (в тех случаях, когда в обычной ситуации данная речевая продукция отсутствует).

Диссоциированная задержка психического развития сохраняется у 1/3 детей, по данным Н.В. Симашковой (2006), они обучаются в школах коррекционного вида. Остальные 2/3 больных остаются необучаемыми, прежде всего в связи с отсутствием связной речи и невозможностью выполнять инструкции. В пубертатном возрасте дети обычно переносят обострение, менее продолжительное и глубокое, однако приводящее к снижению социализации.

Клинические проявления аутизма

Более подробно рассмотрим отдельные, наиболее значимые, симптомы аутизма [3, 14].

Ограничение зрительного контакта, отсутствие подражания и отклика на имя. В норме привлечь внимание грудного ребенка трудно, особенно надолго, так как функция внимания до 1 года еще не сформирована. Критерий диагноза «аутизм» в возрасте до 1 года – отсутствие реакции на свое имя. Заподозрить аутизм позволяет не само по себе игнорирование или кратковременный интерес к предъявляемой игрушке или звуку, а отсутствие интереса к другому человеку [52]. В норме ответная реакция ребенка (когда взрослый показывает ему какой-то предмет и говорит о нем) появляется в возрасте 8–16 мес. В возрасте 8–10 мес ребенок улавливает направление, куда смотрит взрослый. В 10–12 мес ребенок может быть занят собственной деятельностью, но боковым зрением следит за взрослым. В 12–14 мес появляется указательный жест, а в процессе игры ребенок периодически оглядывается на взрослого. В 14–16 мес ребенок способен усвоить навыки обращения с предметом, например научиться тянуть машину за веревку. Все эти навыки возникают на основе социального кон-

такта, у детей с аутизмом они не формируются или не используются [65].

Задержка навыков игры. Для формирования навыков игры необходимо сенсорно-моторное и конструктивное воображение. Игра начинает формироваться у детей с 4 мес. В 12–14 мес в норме уже сформирована достаточно сложная игровая деятельность. В 16–18 мес появляется, а затем все более усложняется воображаемая игра. Бедность игры или ее задержка, игра как аутостимуляция – характеристики дисфункции сенсорно-моторной стадии игры, которые также служат критерием аутизма. У некоторых детей с аутизмом игра может быть развитой, но ее качество существенно отличается от игры обычного двухлетнего ребенка: менее заметна цель, несложный сюжет и мало воображаемых символов. Для детей с аутизмом более типична ритуальная или стереотипная игра (постукивания, выкрики). Эти дети предпочитают играть в одиночестве. Ребенок не направляет взгляд на объект своей игры, смотрит на него боковым зрением, во время игры не отзывается на имя и не стремится к взаимодействию с другими людьми или избегает его.

Нарушение коммуникации. Способность придумать, захотеть и согласовать с окружающими свои желания начинает развиваться в возрасте 3–4 лет и позволяет ребенку соотносить свои потребности с интересами других людей. Дефицит мышления в этой области приводит к нарушению общения и социального поведения, что объясняют гипофункцией миндалевидного тела и нарушением восприятия эмоций [41].

Дизэگزекутивное поведение. Планирующая функция играет важнейшую роль в интеграции целенаправленного действия, особенно в новых или сложных ситуациях. На структурном уровне ее осуществляют четыре лобно-подкорковые связи. Дорсолатеральный префронтальный путь связан с дисфункцией планирования; вентромедиальный – с нарушением мотивации, а медиальный и латеральный орбитофронтальные пути отвечают за регуляцию аффектов и социального поведения соответственно [19, 30]. Нарушение планирующей функции сопровождается нарушением праксиса. Страдает способность гибко переключаться между различными вариантами поведения. Планирующая функция отвечает за соблюдение правил поведения и является речевым предшественником действия.

Задержка речевого развития. Аутизм можно заподозрить, если к 2 годам ребенок не использует речь для общения. Обычно лепет появляется к 6 мес, слоговая речь формируется к 10–12 мес. Для аутизма характерны задержка речевого общения между ребенком и родителями, позднее начало лепета, отсутствие указательного жеста, кивков, отрицательного мотания головой. Особенности речевого развития – от-

сутствие отклика на имя, невозможность диалога при сформированных навыках устной речи — говорят о нарушении восприятия речи. Обычно ребенку трудно понять вопрос, с которым обращается к нему взрослый.

Эхолалия. У детей 2-летнего возраста в норме можно отметить повторы последнего слова или нескольких слов услышанного предложения. Эта стадия быстро проходит у здорового ребенка, однако персистирует у детей с аутизмом. Пациенты с аутизмом повторяют не только слово, но и услышанную интонацию. У 25–30 % детей характерен регресс устной речи в возрасте от 1 до 2 лет [43, 44]. Обычно родители утверждают, что ребенок прекрасно развивался, а затем внезапно перестал говорить или общаться. Однако подробный сбор анамнеза выявляет особенности развития речи и невербального общения еще до начала регресса [54, 64].

Эмоции. Дети с аутизмом малоэмоциональны, редко улыбаются, мимика и жесты обеднены и, как правило, не используются в контексте смысла беседы. Характерно нарастание клинической симптоматики (нервозность, стереотипии, гипер- или гипоактивность) при нарушении привычного распорядка. У ребенка с аутизмом отмечается неспособность справиться с изменениями окружающего мира, неприязнь к новизне. Характерна фиксация на определенных предметах или действиях (ребенок потряхивает руками, теревит предметы). У некоторых детей отмечается сверхценный интерес (например, поезда, солнечная система, динозавры и т. д.).

Застывания, стереотипии, ритуалы. Эти явления могут отмечаться не только при аутистическом расстройстве, но и при других нарушениях развития, к которым относятся умственная отсталость и различный сенсорный дефицит, хромосомные и генетические синдромы, эпилепсия, особенно синдром Веста.

Сенсорные расстройства (слуховые, зрительные, тактильные и вкусовые) и двигательные нарушения (диспраксия, гипотония мышц, дистония, атаксия). Эти явления связаны с дисфункцией соответствующих зон коры большого мозга. Особенности зрительных нарушений при аутизме признаны извращение цветового восприятия, снижение зрительного слежения. Пациенты с аутизмом фиксируются на деталях при обработке информации и не схватывают целого, в результате представления фрагментарны и хаотичны [37].

Диспраксия — трудность планирования последовательности координированных движений. При аутизме отмечается диспраксия речи, языка (нарушение глотания и жевания), мелкой моторики (почерк, захват карандаша), нарушение пространственных представлений, равновесия. В результате ребенок с аутизмом выглядит неловким, во время бега задевает предметы, не может поймать мяч.

Атаксия при аутизме имеет корковое, а не мозжечковое происхождение. Она ассоциирована с низким мышечным тонусом, который вызывает нарушение равновесия и координации и формирует неправильную походку.

Особенности соматического статуса при аутизме

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Первые симптомы возникают в возрасте 1–4 мес: ребенок становится беспокойным, «заходится в плаче», при этом отмечается повышенное газообразование, расстройство стула. Обычно диагностируют колики, дисбактериоз, лактазную недостаточность. В более старшем возрасте характерны функциональные нарушения ЖКТ: боли в животе, хронический запор или диарея (с частично непереваренной пищей в стуле), метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс. Встречаются рефлюкс-эзофагит I или II степени, хронические гастрит и дуоденит.

Низкая активность ферментов, разлагающих углеводы, описана у половины детей с аутизмом. У 25 % больных повышается выделение желчи и поджелудочного сока после внутривенного введения секретина, что предполагает высокую чувствительность секретинных рецепторов в поджелудочной железе и печени [26, 27].

Описаны нарушения флоры кишечника. Отсутствующие в норме неспоровые анаэробы, в частности *Clostridium histolyticum*, и микроаэрофильные бактерии у детей с аутизмом выявляются в большом количестве [56]. Наблюдается повышение бактериального эндотоксина в сыворотке [34].

Микроскопическими находками являются лимфоидная нодулярная гиперплазия тонкого и толстого кишечника, описаны случаи вторичного эозинофильного колита. Выявленная иммунопатология слизистой оболочки ЖКТ при аутизме легла в основу гипотезы об аутоиммунном повреждении кишечника, и в частности Мейснерова и Ауэрбахова сплетений, которые функционируют за счет выброса серотонина [26]. Суть гипотезы заключается в том, что перекрестные антитела взаимодействуют с серотониновыми рецепторами центрального происхождения; однако это не объясняет других изменений в головном мозге, выявленных при аутизме.

Неудивительно, что в некоторых случаях соблюдение диеты улучшает поведение ребенка. Однако достоверных исследований взаимосвязи аутизма и дисфункции ЖКТ не проводилось.

Нарушения обмена веществ. При аутизме нарушен баланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Зарегистрирована чрезмерная реакция эндокринной системы на инсулиновый стресс. После вызванной введением инсулина гипогликемии происходит более медленное, чем в норме, восстановление уровня глю-

козы, более быстрый выброс кортизола и соматотропина. Также выявлен низкий уровень инсулиноподобного фактора роста 1 в спинномозговой жидкости [50].

Нарушения обмена нейромедиаторов [11] настолько очевидны, что до недавнего времени ведущая гипотеза происхождения аутизма гласила, что он является нейромедиаторным расстройством. При аутизме выявляют как повышение, так и понижение уровня различных нейромедиаторов. Синтез серотонина снижен по сравнению с нормой, в то время как уровень его предшественника — свободного триптофана — в плазме крови повышен на 30–50 %. Выявлены аутоантитела к рецепторам серотонина и их низкая активность, приводящая к тому, что свободный серотонин не связывается рецептором [50].

У 30 % больных аутизмом выявляют повышение серотонина и снижение мелатонина. Мелатонин образуется из серотонина под действием нескольких ферментов шишковидной железы. Нарушением метаболизма мелатонина объясняют распространенные при аутизме нарушения сна — диссомнии и парасомнии. При изменении циркадного ритма под воздействием света и темноты ни у одного из пациентов с аутизмом не выявлен нормальный уровень мелатонина. Значительно повышен уровень бета-эндорфина. Изменена активность холинергических рецепторов: активность мускариновых холинорецепторов снижена на 30 %, а никотиновых — на 65–73 %. Снижена активность ферментов синтеза глутамата, выявлены нарушения на уровне глутаматных рецепторов АМРА-типа в мозжечке. Уровень глутамата в крови у пациентов с аутизмом значительно превышает норму [50].

Нарушение церебрального кровотока. Согласно одной из теорий, тромбоциты и сосудистый эндотелий вовлечены в каскад патофизиологических реакций при аутизме. При функциональной МРТ и позитронно-эмиссионной томографии, как правило, снижен мозговой кровоток в лобно-височных областях мозга, а в сером веществе повышено содержание жидкости. На этих данных (церебральный отек) базируется теория воспаления серого вещества при аутизме [55].

В нашей стране ввиду малодоступности функциональной нейровизуализации по инициативе родителей стало популярным проведение транскраниального дуплексного сканирования. Надо отметить, что провести это исследование ребенку с аутизмом без наркоза очень сложно, так как метод требует длительного тактильного контакта и сохранения неподвижной позы, а под наркозом, по нашему мнению, исследование теряет свое значение. В результате получены данные, которые не находят подтверждения в зарубежных источниках. В частности, при аутизме очень часто обнаруживаются особенности вертебробазиллярного кровотока, а именно: гипоплазии одной или двух позвоночных артерий, повышение скорости кровотока

по вене Галена, косвенные признаки повышения внутричерепного давления. К сожалению, пока не проведена корреляция между этими находками и психологическими особенностями аутизма.

Аутоиммунные реакции при аутизме. При аутизме выявлены различные аутоантитела к антигенам мозга, но результаты этих исследований часто противоречат друг другу. Кроме того, не ясно, являются ли антитела причиной аутизма или его следствием. D.L. Vargas et al. выявили активный воспалительный процесс в коре головного мозга, белом веществе и мозжечке в виде активации микроглии и астроглии, повышения уровня цитокинов (макрофагальный хемоаттрактантный белок (MCP-1) и фактор роста опухоли). Накопление макрофагов и моноцитов, отсутствие лимфоцитов и антител указывает на нейроиммунную реакцию. В цереброспинальной жидкости выявлено повышение уровня цитокинов (TNF-альфа, IL-6 и GM-CSF, IFN-гамма, IL-8, MCP-1). Эти изменения сопровождаются лимфопенией на периферии, неполной клеточной Т-активацией после стимуляции, уменьшением активности натуральных киллеров Т-лимфоцитов, колебанием уровня иммуноглобулина в сыворотке, ростом числа моноцитов и нарушением соотношения Th1/Th2 с преобладанием Th2 без компенсаторного увеличения регулирующего цитокина IL-10 [2, 63].

Аналогичные изменения выявляются при неврологических расстройствах аутоиммунного характера, при которых поведенческие и когнитивные нарушения возникают вследствие аутоиммунной агрессии по отношению к собственным нейронам. В экспериментах на животных доказано, что аутоиммунные реакции в антенатальном и раннем постнатальном периодах могут вызывать отдаленные последствия в виде нарушения поведения и когнитивного дефицита [33].

На основании полученных данных была выдвинута теория, согласно которой внутриутробная вирусная инфекция нарушает толерантность иммунной системы при аутизме. Так, у детей с аутизмом выявлены серопозитивные антиядерные антитела, причем отмечена связь между семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний и тяжестью аутизма. Повышен уровень сывороточных антител к основному белку миелина.

Вирусы BKV, JCV и SV40 значительно чаще выявляются у детей с аутизмом [33]. Характерны бактериальные и/или вирусные инфекции, нетипичные для детского возраста, слабо выраженная реакция Манту и низкая выработка антител при вакцинации, особенно к возбудителю коклюша (*Bordetella pertussis*). Показано, что в контрольной группе детей с нормальным развитием антитела после вакцинации против кори, краснухи и паротита выработались в 100 % случаев, а у детей с аутизмом антитела к вирусу краснухи

обнаружены у 73,3 %, паротита — у 53,3 %, кори — только у 50 % [33]. Факт вакцинации по времени нередко совпадает с дебютом аутистического регресса. Неудивительно, что многие родители связывают заболевание ребенка с прививкой. В поддержку этого мнения свидетельствует тот факт, что, несмотря на тщательно проведенную плановую вакцинацию, дети с аутизмом продолжают часто болеть и нередко повторно переносят заболевания, от которых они были привиты. Все эти факты, а также выявление в крови детей с аутизмом повышенного содержания ртути (многие вакцины готовят на основе солей ртути) стали причиной возникновения теории о том, что причиной аутизма может быть вакцинация. Эта теория была очень популярна в 70–80-е годы, поддерживаясь спекулятивными исследованиями, показывающими, что рост аутизма в развитых странах происходил параллельно с внедрением массовой вакцинации. В результате родители стали отказываться от прививок, и, к сожалению, это привело к росту заболеваемости дифтерией и полиомиелитом, закончившемуся не только инвалидизацией, но и рядом смертельных случаев. Поэтому в настоящее время в западных странах данная теория утратила свою популярность, и негативное отношение родителей к вакцинации изменилось.

Открытие повышения уровня антител IgA и IgG к казеину и белкам гликогена у пациентов с аутизмом привело к целому ряду теорий возникновения и лечения аутизма, которые во многом перекликаются с теорией функциональных нарушений ЖКТ. В результате, по инициативе родителей больных детей, стала очень популярной безглютеновая и бесказеиновая диета, причем многие родители отмечают улучшение состояния детей. К сожалению, достоверных исследований влияния диеты на клинические проявления аутизма не проводилось. Дети с аутизмом относятся к группе часто болеющих.

Окислительный стресс и аутизм. Теория происхождения аутизма в результате повреждения нейронов свободными радикалами в настоящее время утратила свою актуальность и может рассматриваться только в историческом аспекте. Нет сомнения, что свободные радикалы могут приводить к широкому диапазону психоневрологических расстройств, но эти реакции являются одними из звеньев метаболических нарушений при аутизме. Тем не менее при лечении поведенческих расстройств по-прежнему назначают антиоксиданты (глутатион, витамины А, С и Е).

Митохондриальные нарушения при аутизме. Нарушение процессов окислительного фосфорилирования при аутизме связано с высоким уровнем кальция, активностью митохондриальных переносчиков — аспартата-глутамата и скоростью окислительных реакций. У детей с аутизмом после интеллектуальной нагрузки

снижается уровень карнитина, повышается уровень лактата, аминотрансфераз, креатинфосфокиназы, аланина и аммиака [11, 63].

Эпилепсия и аутизм

Повышение возбудимости нейронов головного мозга является своеобразным патогенетическим «перекрестком» между аутизмом и эпилепсией [49]. На анатомическом уровне этот «перекресток» соответствует, вероятно, структурам лимбической системы (миндалевидное тело и гиппокамп), которые представляют собой высокоэпилептогенные зоны [32].

При первичном аутизме эпилепсия и эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) не связаны с аутистическим процессом, а являются независимым состоянием [21, 63]. Наиболее часто в таких случаях встречаются идиопатические формы эпилепсии, такие как детская абсансная эпилепсия, роландическая и юношеская миоклоническая эпилепсии [32]. Наличие на ЭЭГ субклинической эпилептиформной активности может быть сопутствующим генетически детерминированным эпилептиформным феноменом, который требует лишь динамического наблюдения [7, 14].

При атипичном аутизме, который и рассматривается в рамках данной статьи, частота эпилепсии в среднем составляет 30 % [31, 32, 50]. При этом по мере взросления больных риск эпилепсии достигает 46 % [38]. Существует и обратная взаимосвязь — развитие 32 % детей с эпилепсией соответствует диагностическим критериям аутизма [31]. Эпилепсия чаще встречается у пациентов со средней или тяжелой формой аутизма и двигательными нарушениями [61].

Эпилептические приступы при аутизме могут быть разных типов. Чаще отмечаются фокальные приступы (особенно исходящие из коры височной доли) и инфантильные спазмы. У 46 % детей с инфантильными спазмами в анамнезе отмечаются проявления аутизма и интеллектуального дефицита, поскольку гипсаритмия представляет собой своего рода «когнитивный эпилептический статус» [32]. Дебют симптоматической фокальной эпилепсии (обычно височной или лобной) в младенческом возрасте также может стать причиной аутизма [57].

Продолженная эпилептиформная активность без эпилептических приступов при аутизме

С введением в практику ЭЭГ-мониторинга ночного сна было выявлено большое число пациентов с эпилептиформной активностью, не сопровождающейся приступами. В результате сформировалась одна из популярных, но позднее не получивших подтверждения гипотез о том, что основная причина аутизма — эпилептическая активность на ЭЭГ [8, 10]. Тем не менее изучение взаимосвязи перманентных психических и поведенческих нарушений и постоянных разрядов

локальной либо генерализованной эпилептической активности привело к открытию и пониманию механизмов эпилептических энцефалопатий, в чем значительную роль сыграли российские эпилептологи — К.Ю. Мухин [12] и В.А. Карлов [10].

Эпилептическая энцефалопатия — заболевание, основным или единственным проявлением которого служат устойчивые психические, когнитивные, коммуникативные нарушения, обусловленные эпилептическими разрядами в мозге, объективно регистрируемыми на ЭЭГ. Эпилептические энцефалопатии относят к фокальным и/или генерализованным симптоматическим либо предположительно симптоматическим эпилепсиям. Встречаются и идиопатические случаи. Эпилептические энцефалопатии составляют 1–3 % случаев эпилепсии детского, юношеского и молодого взрослого возраста. При отсутствии адекватной антиэпилептической терапии эпилептические энцефалопатии имеют тенденцию к прогрессированию с развитием тяжелой задержки речевого, психического развития, деменции, психозов, социальных расстройств.

В.А. Карлов предложил выделить два типа эпилептической энцефалопатии.

Эпилептическая энцефалопатия I типа возникает у детей с эпилептическими синдромами, характеризующимися прогрессирующими расстройствами когнитивной сферы, интеллекта, речи и других церебральных функций. Это так называемые катастрофические энцефалопатии. К ним относятся синдромы Отахара (наиболее ранняя форма), Веста, Леннокса—Гастро, тяжелая миоклоническая энцефалопатия раннего детского возраста, эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами.

Эпилептическая энцефалопатия II типа (эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна, приобретенная эпилептическая афазия — синдром Ландау—Клеффнера, атипичная роландическая эпилепсия) сопровождается нарушениями речевого развития и поведения. В большинстве случаев позднее присоединяются эпилептические приступы. В 100 % случаев на ЭЭГ выявляется продолженная региональная и диффузная эпилептиформная активность типа доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) с резким нарастанием индекса в фазу медленного сна — до 85 % и более на пролонгированных эпохах записи. Несмотря на термин «доброкачественная», эпилептиформная активность типа ДЭПД у ряда детей может оказывать патологическое воздействие на когнитивные функции [10, 12].

Аутистический эпилептиформный регресс (АЭР), описанный в 1997 г. R. F. Tuchman и I. Rapin, представляет собой атипичный аутизм, причиной которого служит постоянная продолженная эпилептиформная активность на ЭЭГ вследствие незрелости мозга [62].

Кроме аутизма данное состояние сопровождается трудностями формирования учебных навыков (дисграфия, дислексия, дискалькулия) и приступами в рамках неонатальных или фебрильных судорог, идиопатических эпилепсий и т. д. Заболевание дебютирует в возрасте 18–24 мес. Ребенок перестает реагировать на обращенную речь, теряет интерес к игрушкам и ролевым играм, присоединяются стереотипии, нарушения пищевого поведения, страх новизны. Нередко выявляются гиперактивность, агрессия и аутоагрессия [9]. Могут возникать редкие фокальные моторные и вторично-генерализованные судорожные приступы во сне. В бодрствовании могут отмечаться псевдогенерализованные приступы по типу негативного миоклонуса, атипичных абсансов [12]. Следует подчеркнуть, что у большинства пациентов с АЭР эпилептические приступы прекращаются на фоне приема антиэпилептических препаратов (АЭП) или самостоятельно исчезают с наступлением пубертата [12, 60].

Особой формой сочетания аутизма с постоянной эпилептиформной активностью является когнитивная эпилептиформная дезинтеграция. Л.Р. Зенков уделял большое внимание изучению этого состояния и, по аналогии с приобретенной эпилептической афазией Ландау—Клеффнера, определил его как «приобретенный лобный синдром», «приобретенный аутизм», «приобретенное эпилептическое нейропсихологическое и поведенческое расстройство». Также на фоне продолженной эпилептиформной активности при полном отсутствии приступов описано развитие острых психозов (депрессивных, тревожных и шизофреноподобных), которые получили название «психотическая эпилепсия» [8, 9].

Эпилептиформная активность при аутизме локализуется в лобно-, центрально-височных областях, битемпорально, в затылочных отделах [7]. В случае ее обнаружения у пациентов с аутизмом перед врачом встают два вопроса.

1. Оказывает ли данная эпилептиформная активность влияние на развитие или усугубление симптомов аутизма?

2. Является ли она генетически детерминированным ЭЭГ-маркером незрелости головного мозга у ребенка с аутизмом?

В первом случае важно назначение антиэпилептической терапии в целях блокирования постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [2], тогда как во втором случае назначение АЭП бессмысленно в связи с отсутствием причинно-следственной связи между клинической картиной и данными ЭЭГ [13]. Такая ситуация особенно характерна для детей, в семьях которых были случаи идиопатической фокальной эпилепсии [7]. При доказанном отсутствии эпилептических приступов и неврологиче-

ских нарушений требуется динамическое наблюдение за психическим состоянием ребенка и его неврологическим статусом, проведение в динамике видео-ЭЭГ-мониторинга с обязательным включением сна [6, 7].

Особенности наблюдения и лечения детей с аутизмом

Дети с аутизмом помимо наблюдения у психиатра должны получать консультацию и проходить необходимое обследование у педиатра, невролога, гастроэнтеролога и при необходимости других узких специалистов по крайней мере 1 раз в год для выявления сопутствующих проблем. Также необходим систематический контроль речи и навыков развития, которые осуществляют соответственно логопед-дефектолог и клинический психолог.

В нашей стране ребенок может пройти комплексное обследование у всех указанных специалистов одновременно на психолого-медико-педагогической комиссии (ПМПК). Это единственный метод обследования, при котором свое мнение о состоянии здоровья и развитии высказывают коллегиально врачи (педиатр, невролог, психиатр) и педагоги, что, несомненно, значительно повышает качество рекомендаций. Многие родители сталкиваются с тем, что мнения специалистов часто противоречат друг другу, и это иногда полностью обесценивает консультацию и вызывает естественное недоверие к назначениям врача. Кроме того, диагноз врачей как таковой носит медицинский характер: родителям сообщают, как называется заболевание их ребенка, но редко дают практические рекомендации. Напротив, диагноз ПМПК имеет чисто практическое значение, так как несет много рекомендательной информации.

У детей с аутизмом необходимо проводить контроль ЭЭГ-мониторинга (для выявления эпилептиформной активности и диагностики эпилептических приступов), корректировать нарушения сна и мониторировать побочные эффекты лекарств. Особое значение имеет систематическое обследование ЖКТ, учитывая нарушения аппетита и физического развития. Также для детей с аутизмом характерны симптомы соединительнотканной дисплазии, проявляющейся нарушением осанки, плоскостопием. Поэтому, с точки зрения педиатра, важно проводить лечебную физкультуру. С позиции психокоррекции, она также улучшает моторику и координацию [5].

Для оптимизации лечения интеркуррентных заболеваний необходимо помнить, что ребенок с аутизмом редко способен сформулировать свои жалобы, у него обычно снижена чувствительность к боли, проведение пальпации и аускультации затруднено в связи с поведенческими особенностями [47].

К сожалению, как специфические лекарства, так и унифицированная схема лечения аутизма отсутствуют. Все медикаментозные препараты подбирают

по симптоматическому принципу, учитывая выраженность агрессии, аутоагрессии, возбуждения, тревожности, нарушения сна, ритуалов и стереотипий, снижение способности к обучению и социальным взаимодействиям. Многими авторами отмечены различия в лечении взрослых и детей. Так, у детей эффективность лечения, как правило, выше, побочные эффекты выражены меньше, реже отмечаются нейролептические реакции в виде дискинезий. Также следует заметить, что ответ на один и тот же препарат может быть совершенно разным у детей с одинаковой клинической картиной. Все это приводит к необходимости индивидуального подбора препаратов [3].

Альтернативные методы лечения существуют, но могут вызывать опасные последствия, а эффективность этих методов не доказана. Авторы, которые предлагают собственные методы лечения, не всегда имеют медицинское образование и, соответственно, не могут правильно оценить состояние ребенка. К таким способам лечения относятся внутривенное введение секретина, метод Томатиса (обучение с помощью наушников), назначение больших доз мелатонина. Следует предупреждать родителей о том, что «альтернативные методы лечения», разработанные без понимания патогенеза аутизма, могут оказаться потенциально опасными. Однако решение о лечении всегда остается за родителями, поскольку они являются официальными представителями ребенка и полностью отвечают за него. Именно поэтому диагностику и ведение ребенка с аутизмом, как с любым другим заболеванием, следует осуществлять очень аккуратно, придерживаясь правил этики и деонтологии [16].

Заключение

Аутизм – психическое расстройство, для опытного детского психиатра его диагностика не представляет затруднений. Катанамнестически, анализируя амбулаторные карты детей с уже установленным диагнозом аутистического расстройства, очень часто можно увидеть, что невролог в процессе консультации описывает симптомы аутизма, но в заключении указывает «неврологически здоров» или «синдром гиперактивности с дефицитом внимания». Формально, с точки зрения невролога, такой ребенок действительно неврологически здоров. У него нет очаговых неврологических симптомов, у него живой взгляд, у него даже есть активный словарный запас – все это явно исключает неврологическое заболевание. Другое дело, что произносимые ребенком слова не соответствуют ситуации, он не отвечает на вопросы, не смотрит в глаза врача, активно сопротивляется осмотру, иногда даже убегает и прячется под стол или кушетку. Нельзя сказать, что такой ребенок развивается по возрасту. Для завершения диагностики невролог не должен стесняться признать свою некомпетентность

и дать направление на рутинное неврологическое обследование и дальнейшее наблюдение у клинического психолога и детского психиатра. Очень важно сообщить об этом родителям аккуратно, чтобы не спровоцировать у них обиду, но мотивировать их закончить диагностику и оказать ребенку квалифицированную помощь. По статистике, у детей до 3 лет около 20 % случаев аутизма остаются недиагностированными, а в 50 % случаев диагноз снимают к 7 годам в связи с компенсацией аутизма [28]. Эти данные показывают, насколько важна аккуратность трактовки состояния ребенка при первичном обращении [44]. Очень часто вместо аутизма дошкольникам диагностируют синдром гиперактивности с дефицитом внимания [22], по данным V.K. Jensen et al. (1997), это происходит в 74 % случаев [39].

Мы категорически не рекомендуем придерживаться выжидательной тактики, основанной на невмешательстве, так как без специализированной помощи у детей с аутизмом невозможно развитие речи, навыков общения и социальной адаптации. Лечение, начатое в максимально ранние сроки, в сочетании с пове-

денческой терапией и развивающими занятиями, способствует восстановлению речи и когнитивных навыков.

Реабилитационная программа должна включать комплекс мероприятий, осуществляемых группой специалистов различного профиля (врачами, психологами, логопедами, дефектологами, музыкальными работниками, инструкторами лечебной физической культуры и др.) при соблюдении принципов непрерывности и преемственности [15].

Раннее выявление атипичного аутизма в детском возрасте с правильной и своевременной постановкой нозологического диагноза и безотлагательное проведение коррекционных мероприятий с применением эффективных современных методов фармакотерапии и реабилитации позволяет достичь положительных результатов в восстановлении речи, навыков опрятности, улучшении моторики, развитии эмоциональной сферы. Это способствует частичному преодолению задержки психического развития, возможности начала обучения в школе, т. е. приводит к улучшению коммуникации, социализации и бытовой адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башина В.М. Аутизм в детстве. М.: Медицина, 1999. 240 с.
2. Башина В.М., Козлова И.А., Ключник Т.П. и др. Повышение уровня аутоантител к фактору роста нервов в сыворотке крови детей, больных шизофренией. Журн невропатол психиатр 1997;97(1):47–51.
3. Башина В.М., Козлова И.А., Ястребов В.С. и др. Организация специализированной помощи при раннем детском аутизме. Методические рекомендации. М., 1989. 26 с.
4. Башина В.М., Красноперова М.Г., Симашкова Н.В. Классификация расстройств аутистического спектра у детей. Аутизм и нарушения развития 2003;(2):2–9.
5. Башина В.М., Симашкова Н.В. Лечение и реабилитация больных аутизмом в детстве. В кн.: Материалы XIII съезда психиатров России. М., 2000. С. 113–4.
6. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Холин А.А. Эпилепсия и аутизм. Вестн эпидемиологии 2012;(1):12–20.
7. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс. Вестн эпидемиологии 2012;(1):3–12.
8. Зенков Л.Р., Константинов П.А., Мясников В.Н. и др. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии и их лечение. Журн неврол психиатр 2004;104(4):30–8.
9. Зенков Л.Р., Константинов П.А., Ширяева И.Ю. и соавт. Психические и поведенческие расстройства при идиопатических эпилептиформных фокальных разря-
- дах. Журн неврол психиатр 2007;107(6):39–49.
10. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. Журн неврол психиатр 2006;106(2):4–12.
11. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2011. 352 с.
12. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: Арт-Сервис Лтд, 2011. С. 396–426.
13. Никольская О.С., Баенская Е.Р., Либлинг М.М. Аутичный ребенок. Пути помощи. М.: Теревинф, 2010. 288 с.
14. Ноговицын В.Ю., Нестеровский Ю.Е., Осипова Г.Н. и др. Эпилептиформная активность у детей без эпилепсии: клинко-электроэнцефалографические корреляции. Журн неврол психиатр 2006;(6):42–6.
15. Симашкова Н.В. Атипичный аутизм в детском возрасте. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2006. 44 с.
16. Симашкова Н.В. Новые подходы к проблеме атипичного аутизма. В кн.: Материалы XIV съезда психиатров России. М., 2005. С. 223.
17. Симашкова Н.В., Якупова Л.П., Башина В.М. Клинические и нейрофизиологические аспекты тяжелых форм аутизма у детей. Журн невропатол психиатр 2006;106(7):12–9.
18. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. Arch Neurol 2010;67(4):395–9.
19. Alvarez J.A., Emory E. Executive function and the Frontal Lobes: a meta-analytic review. Neuropsychol Rev 2006;16(1):17–42.
20. Bailey A., Luthert P., Dean A. et al. A clinicopathological study of autism. Brain 1998;121(Pt 5):889–905.
21. Baird G., Robinson R.O., Boyd S., Sharman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. Dev Med Child Neurol 2006;48(7):604–8.
22. Barkley R.A. A critique of current diagnostic criteria for attention deficit hyperactivity disorder: clinical and research implications. J Dev Behav Pediatr 1990;11(6):343–52.
23. Baron-Cohen S. The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. J Child Psychol Psychiatry 1989;30(2):285–97.
24. Bauman M., Kemper T.L. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. Neurology 1985;35(6):866–74.
25. Bodaert N., Zilbovicius M., Philippe A. et al. MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. PLoS One 2009;4(2):e4415.

26. Buie T., Campbell D.B., Fuchs G.J. 3rd et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report *Pediatrics* 2010;125 Suppl 1:S1–18.
27. Buie T., Fuchs G.J. 3rd, Furuta G.T. et al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics* 2010;125(1):19–29.
28. Chawarska K., Klin A., Paul R., Volkmar F. Autism spectrum disorder in the second year: stability and change in syndrome expression. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(2):128–38.
29. Chelly J., Khelfaoui M., Francis F. et al. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet* 2006;14(6):701–13.
30. Chow T.W., Cummings J.L. Frontal-subcortical circuits. In: Miller B.L., Cummings J.L. et al. The human frontal lobes: functions and disorders. New York: Guilford Press, 2007. P. 25–43.
31. Clarke D.F., Roberts W., Daraksan M. et al. The prevalence of autistic spectrum disorder in children surveyed in a tertiary care epilepsy clinic. *Epilepsia* 2005;46(12):1970–7.
32. Deonna T., Roulet-Perez E. Epilepsy and autistic disorders. In: Trimble M., Schmitz B. et al. The neuropsychiatry of epilepsy. 2nd ed. Cambridge University Press, 2011. P. 24–38.
33. Elliman D.A., Bedford H.E. Measles, mumps and rubella vaccine, autism and Inflammatory bowel disease: advising concerned parents. *Paediatr Drugs* 2002;4(10):631–5.
34. Emanuele E., Orsi P., Boso M. et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci Lett* 2010;471(3):162–5.
35. Freitag C.M., Staal W., Klauck S.M. et al. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19(3):169–78.
36. Gepner B., Feron F. Autism: a world changing too fast for a mis-wired brain? *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33(8):1227–42.
37. Happé F., Frith U. The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2006;36(1):5–25.
38. Hughes J.R., Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 2005;36(1):15–20.
39. Jensen V.K., Larrieu J.A., Mack K.K. Differential diagnosis between attention deficit/hyperactivity disorder and pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:555–61.
40. Kaufman L., Ayub M., Vincent J.B. The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: a review. *J Neurodev Disord* 2010;2(4):182–209.
41. Khetrapal N. The framework for disturbed affective consciousness in autism. *Neuropsychiatr Dis and Treat* 2008;4(3):531–3.
42. Kogan M.D., Blumberg S.J., Schieve L.A. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics* 2009;124(5):1395–403.
43. Lord C., Shulman C., DiLavore P. Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45(5):936–55.
44. Luyster R., Richler J., Risi S. et al. Early regression in social communication in autism spectrum disorders: a CPEA Study. *Dev Neuropsychol* 2005;27(3):311–36.
45. Matuszek G., Talebizadeh Z. Autism genetic database (AGD): a comprehensive database including autism susceptibility gene-CNV's integrated with known noncoding RNAs and fragile sites. *BMC Med Genet* 2005;10:102.
46. Miles J.H., Hillman R.E. Value of a clinical morphology examination in autism. *Am J Med Genet* 2000;91(4):245–53.
47. Miles J.H., McCathren R.B., Stichter J., Shinawi M. Autism Spectrum Disorders. 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1442/#autism-overview>. REF. mcdougle.2005.1142.
48. Miller M.C. Older father, autistic child. *Harv Ment Health Lett* 2006;23(6):8.
49. Muller R.A., Shih P., Keehn B. et al. Underconnected, but How? A survey of functional connectivity MRI studies in autism spectrum disorders. *Cereb Cortex* 2011;21(10):2233–43.
50. Newschaffer C. Heritable and nonheritable risk factors for autism spectrum disorders. *Epidemiol Rev* 2002;24(2):137–53.
51. Piven J., Arndt S., Bailey J., Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(4):530–6.
52. Rapin I., Tuchman R.F. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(5):1129–46.
53. Rauch A., Hoyer J., Guth S. et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006;140:2063–74.
54. Richler J., Luyster R., Risi S. et al. Is there a 'regressive phenotype' of Autism Spectrum Disorder associated with the measles-mumps-rubella vaccine? A CPEA Study. *J Autism Dev Disord* 2006;36(3):299–316.
55. Silani G., Bird G., Brindley R. et al. Levels of emotional awareness and autism: an fMRI study. *Soc Neurosci* 2008;3(2):97–112.
56. Song Y., Liu C., Finegold S.M. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 2004;70(11):6459–65.
57. Spence S.J., Schneider M.T. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res* 2009;65(6):599–606.
58. Steiner C.E., Guerreiro M.M., Marques-de-Faria A.P. Brief report: acrocallosal syndrome and autism. *J Autism Dev Disord* 2004;34(6):723–6.
59. Stromme P., Mangelsdorf M.E., Scheffer I.E., Geckz J. Infantile spasms, dystonia, and other X-Linked phenotypes caused by mutations in Aristaless related homeobox gene, ARX. *Brain Dev* 2002;24(5):266–8.
60. Tuchman R., Cuccaro M., Alessandri M. Autism and epilepsy: historical perspective. *Brain Dev* 2010;32(9):709–18.
61. Tuchman R., Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002;1(6):352–8.
62. Tuchman R.F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997;99(4):560–6.
63. Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C. et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005;57(1):67–81.
64. Werner E., Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(8):889–95.
65. Zwaigenbaum L., Bryson S., Rogers T. et al. Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci* 2005;23(2–3):143–52.