

Коморбидность аутизма и эпилепсии. Взгляд с точки зрения онтогенеза

Г.В. Кузьмич¹, А.Н. Синельникова²

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5; ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» ДЗМ;

Россия, 119334 Москва, 5-й Донской проезд, 21А;

²кафедра нормальной физиологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Григорий Викторович Кузьмич kuzmichgv@mail.ru

Ранний детский аутизм, или расстройства аутистического спектра, с первых описаний синдрома представляет собой крайне разнородную группу состояний, объединенных едиными признаками дизонтогенеза. Наиболее значимым иотягощающим коморбидным заболеванием при аутизме является эпилепсия. В настоящей статье выполнен обзор литературы по различным аспектам коморбидности эпилепсии и аутизма за последние 50 лет. Цель обзора — анализ возникновения эпилепсии и аутизма в процессе онтогенеза, выявление причинно-следственных связей между данными заболеваниями с учетом имеющихся сведений о 2 возрастных пиках дебюта эпилепсии при аутизме.

Ключевые слова: аутизм, расстройства аутистического спектра, эпилепсия, онтогенез, аутизм как следствие эпилепсии, эпилепсия как следствие аутизма

Для цитирования: Кузьмич Г.В., Синельникова А.Н. Коморбидность аутизма и эпилепсии. Взгляд с точки зрения онтогенеза. Русский журнал детской неврологии 2018;13(4):40–52.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-40-52

COMORBIDITY BETWEEN EPILEPSY AND AUTISM FROM THE POINT OF VIEW OF ONTOGENESIS

G.V. Kuzmich¹, A.N. Sinelnikova²

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia; Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva, Moscow City Department of Health; 21A 5th Donskoy proezd, Moscow 119334, Russia;

²Department of Normal Physiology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Early childhood autism, or autism spectrum disorders, is an extremely heterogeneous group of conditions that share similar symptoms of dysontogenesis. Epilepsy is the most significant comorbidity in autism. The present article covers various aspects of comorbidity between epilepsy and autism, described in the literature over the last 50 years. This review aims to analyze the development of epilepsy and autism during ontogenesis and to identify causal relationships between these diseases, considering the information on the two age peaks for epilepsy onset in patients with autism.

Key words: autism, autism spectrum disorders, epilepsy, ontogenesis, autism as a result of epilepsy, epilepsy as a result of autism

For citation: Kuzmich G.V., Sinelnikova A.N. Comorbidity between epilepsy and autism from the point of view of ontogenesis. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(4):40–52.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) — большая и разнородная группа нарушений психического развития, характеризующаяся 2 основными критериями: устойчивым дефицитом социальной коммуникации, социального взаимодействия и ограниченными, повторяемыми элементами поведения, интересов или действий, которые присутствуют с раннего детства [28].

Тяжесть РАС может быть обусловлена как проявлениями основного заболевания, так и коморбидными расстройствами, среди которых наиболее часто встречаются нарушения интеллекта и речевого развития, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, тревожные и депрессивные расстройства, нарушения сна, функции желудочно-кишечного тракта и эпилепсия [28]. При анализе большой популяции детей с РАС (более 13 700 пациентов) были достоверно выделены

3 основные подгруппы по наличию коморбидных нарушений: судороги, психические расстройства и нарушения функции желудочно-кишечного тракта в сочетании с инфекционными заболеваниями и нарушениями слуха [31].

Коморбидность аутизма и эпилепсии давно привлекает внимание медицинского сообщества. Представленные в историческом сообщении Лео Каннера (1943) 11 детей с аутизмом являли собой очень разнородную группу: у 1 ребенка описаны судороги, у 3 — отсутствие речи, у 5 — макроцефалия. При повторном описании данной группы пациентов во взрослом состоянии в 1971 г. эпилепсия была диагностирована в 2 случаях [47]. Начиная с первых исследований неврологической патологии при РАС была выявлена высокая частота эпилепсии (23–32 %) и эпилептиформной активности (ЭА) (17–56 %) [68, 83]. До настоящего времени по большинству вопросов сочетания эпилепсии и аутизма нет единого мнения. Данные о распространенности эпилепсии при РАС широко варьируют: от 2,2 [81] до 40–46 % [34, 41]. По мнению ведущих специалистов в этой области, столь противоречивые данные объясняются 2 причинами: во-первых, разнородностью РАС, которые по сути являются не самостоятельным диагнозом, а клиническим описательным термином, а во-вторых, тем, что большинство исследований проводятся в клинических группах пациентов, обращающихся за помощью в стационары различного профиля. Таким образом, данные о распространенности эпилепсии у пациентов с РАС часто оказываются завышенными [13, 43]. Кроме того, значительное влияние на результат может оказать возраст пациентов, так как существует 2 возрастных пика дебюта эпилепсии у пациентов с аутизмом [16, 58, 65].

На частоту эпилепсии при РАС также влияет методология обследования: точность определения эпилепсии как повторных неспровоцированных приступов в соответствии с критериями Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) [23, 59], ошибочное установление диагноза эпилепсии на основании бессудорожных стереотипных состояний, характерных для детей с РАС [49], недопустимость включения фебрильных приступов в общую группу эпилепсии [53].

подавляющее большинство специалистов сходятся во мнении касательно лишь 2 моментов: более высокие показатели эпилепсии при РАС отмечаются у пациентов с когнитивными нарушениями (умственная отсталость) [6, 16, 23, 34, 36] и при симптоматических формах аутизма [5, 7, 43, 52, 54].

После открытия синдрома Ретта, выявления высокой частоты аутизма при туберозном склерозе и в популяции детей с различными проявлениями дизэмбриогенеза принято деление РАС по этиологическому признаку на симптоматический (синдромальный)

и идиопатический (несиндромальный) аутизм. По данным на 2005 г. под симптоматическим аутизмом подразумевается связь с известными неврологическими заболеваниями или генетическими синдромами. Симптоматический аутизм характеризуется как минимум 1 дизморфическим признаком или аномалией развития, а также умеренной или тяжелой интеллектуальной недостаточностью [54]. Синдромальный аутизм отличается неблагоприятным прогнозом, более высоким риском появления у сибсов и встречаемостью в семье, более высокой частотой эпилепсии, выявления патологической активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и изменений при проведении нейровизуализации [21, 54, 66]. В первую очередь после установления диагноза РАС авторы настоятельно рекомендуют определять этиологию заболевания, т. е. дифференцировать синдромальный и идиопатический аутизм [21]. Технические достижения молекулярной генетики последнего десятилетия, применение методик сравнительной геномной гибридизации (comparative genomic hybridization, CGH) и экзомного секвенирования привели к открытию новых хромосомных нарушений и изолированных генных мутаций, ассоциированных с РАС. В настоящее время выделено более 40 синдромов с высокой встречаемостью аутистических нарушений [64] и более 140 генов-кандидатов для РАС [73]. Понятие синдромального аутизма становится зависимым от технического прогресса и активно пересматривается. Учитывая высокую генетическую и этиологическую гетерогенность, аутизм рассматривается как поведенческий синдром, связанный с известными генетическими нарушениями (синдромальный аутизм) или не связанный с данными нарушениями в настоящее время (вероятно несиндромальный аутизм) [77]. Пациенты, по данной классификации относящиеся в настоящее время к группе идиопатического аутизма, через несколько лет могут оказаться в группе синдромального [64]. Предполагается, что общая доля синдромального аутизма в настоящее время составляет 35–40 % [72]. При этом каждый синдром обладает отличительными характеристиками по частоте аутистических нарушений и эпилепсии, что подтверждается большим количеством современных научных работ [25, 40, 75]. Наряду с преобладанием эпилепсии у детей с симптоматическим аутизмом, при идиопатических РАС эпилепсия встречается значительно чаще, чем в популяции, — от 8 до 30 % [32, 37, 53].

При проведении метаанализа 24 исследований, включающих 3597 пациентов с РАС, частота эпилепсии при коэффициенте интеллекта (IQ) >70 составила 8 %, а при IQ <70 — 21,4 % [6]. Автор обзора предполагает, что к низким показателям IQ приводило не возникновение приступов, а наличие неврологической симптоматики до дебюта приступов. Отдельные

исследователи считают, что эпилепсия при аутизме связана исключительно с сопутствующей патологией центральной нервной системы и умственной отсталостью [59], что корреляция между эпилепсией и аутизмом существует только в рамках умственной отсталости и в настоящее время нет никаких доказательств, поддерживающих независимую ассоциацию между эпилепсией и аутизмом [12]. В большом проспективном когортном исследовании у пациентов с эпилепсией при IQ >70 критериям аутизма соответствовали 5 % пациентов, а при IQ >80 – только 2 % [10].

Исследование, проведенное на большой выборке детей с идиопатическим РАС в симплексных семьях (заболевание имеется только у 1 ребенка в семье, база данных Simons Simplex Collection; n = 2645), выявило частоту эпилепсии, равную всего 2,2 %. При этом нарушения интеллекта были выявлены у 30,3 % детей [81]. Имеются сведения и о различных профилях эпилепсии (частота, типы приступов, гендерные различия, выявляемые генетические аномалии) при идиопатическом аутизме в мультиплексных (несколько детей с РАС) и симплексных семьях [7].

Наиболее дискуссионным в настоящее время остается вопрос о причинно-следственных связях между эпилепсией и аутизмом: может ли быть эпилепсия причиной аутизма и наоборот.

Эпилепсия – причина аутизма? Или аутизм – причина эпилепсии?

Установление причинно-следственной связи между эпилепсией и РАС возможно только при учете возраста дебюта заболеваний. Так как РАС проявляются в возрасте с 1,5 до 3 лет (в атипичных случаях – до 5 лет), то эпилепсия с возрастом дебюта до 3 лет теоретически может быть причиной аутизма. Точно так же эпилепсия с возрастом дебюта после 5 лет может возникнуть вследствие РАС.

Таким образом, можно выделить 3 варианта причинно-следственных взаимоотношений между эпилепсией и аутизмом:

- 1) эпилепсия с дебютом до 3 лет и появление симптомов РАС после начала эпилепсии;
- 2) эпилепсия с дебютом от 3 до 6 лет, когда невозможно достоверно отделить появление аутистической симптоматики от дебюта эпилепсии;
- 3) эпилепсия с дебютом после 6 лет, появление РАС до дебюта эпилепсии.

Эпилепсия с дебютом в возрасте до 3 лет и появление симптомов РАС после начала эпилепсии: эпилепсия – причина аутизма? Общеизвестно, что эпилепсия может приводить к нарушениям психики. Многочисленные исследования подтверждают связь между умственной отсталостью и эпилепсией, в том числе в отношении характеристик, отражающих тяжесть эпилепсии

(ранний возраст дебюта, преобладание генерализованных приступов, наличие эпилептического статуса, политерапия антиэпилептическими препаратами) [11, 62, 63]. Связь других нарушений психики с признаками тяжести эпилепсии оказалась недостоверной [61, 63]. В исследовании А. Т. Berg и соавт. (2011) более ранний возраст дебюта эпилепсии, верифицированной до РАС, приводил к увеличению интеллектуальной недостаточности, но не был достоверным фактором риска для РАС [9]. Указанные данные позволяют сделать вывод о том, что эпилепсия в целом оказывает общее влияние на психические функции, приводя к тотальному недоразвитию психики, а причиной парциальных нарушений психики могут быть только определенные типы эпилепсий [9]. Также имеются различия в зависимости от статуса эпилепсии: при отсутствии ремиссии (активная эпилепсия) нарушения поведения выявляются значительно чаще, чем при эпилепсии в ремиссии [63, 67].

Отмечено, что у детей с дебютом эпилепсии до 2 лет РАС выявляются достоверно чаще, чем при дебюте эпилепсии в возрасте от 2 до 15 лет (7,1 % против 2,9 % соответственно) [9]. Если рассматривать аутизм как возможное следствие эпилепсии (симптоматический аутизм), очевидно, что только в части случаев эпилепсия может претендовать на роль причинного фактора. Проведенный недавно метаанализ, посвященный распространенности и факторам риска РАС при эпилепсии, в котором были обобщены данные 19 исследований за последние 15 лет, показал, что при определенных эпилептических синдромах частота аутизма существенно превышает показатели РАС при эпилепсии в целом: максимальная встречаемость аутизма отмечена при синдроме Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества) – 47,7 %, в меньшей степени – при эпилепсиях с фокальными приступами (41,9 %) и при инфантильных спазмах (ИС) (19,9 %) [76]. В рамках симптоматического аутизма наиболее изучено появление РАС у детей с синдромом Веста, в частности при туберозном склерозе.

Исследования, проводимые в клинических центрах эпилептологических центров с большой долей ИС, демонстрируют частоту РАС 32–37 % [20, 33]. ИС в подавляющем большинстве случаев представляют собой эпилептическую энцефалопатию с дебютом на 1-м году жизни, специфическим паттерном ЭЭГ в виде гипсаритмии и регрессом психомоторного развития. Потеря психомоторных навыков при ИС связана не только с частыми приступами, но и с грубой эпилептической межприступной дисфункцией головного мозга – гипсаритмией [13]. При сравнении распространенности РАС у детей с ИС и другими типами приступов, дебютирующими на 1-м году жизни, было показано, что в обеих группах частота РАС превышает

популяционные данные, но при ИС аутизм развивается значительно чаще [69]. Отмечено, что РАС достоверно чаще развиваются при симптоматической этиологии ИС. Одним из существенных факторов риска для аутизма было сохранение региональной ЭА после блокирования приступов и паттерна гипсаритмии [14]. По данным крупного обзора, посвященного ИС и коморбидным состояниям, РАС наиболее характерны для небольшого ряда генетических синдромов, в клинической картине которых присутствуют ИС, – для туберозного склероза, атипичного варианта синдрома Ретта, синдрома FOXP1 и D-глицеролевой ацидурии [60]. Данные свидетельствуют о том, что повышение частоты РАС связано не столько с типами приступов и/или наличием на ЭЭГ гипсаритмии, сколько с этиологией эпилепсии.

Распространенность РАС у детей с эпилепсией при туберозном склерозе составляет от 25 до 61 %. В одной из последних работ проведен подробный анализ развития детей с туберозным склерозом, диагностированным на 1-м году жизни. Такие клинические характеристики эпилепсии, как возраст дебюта, длительность течения, частота приступов, наличие ИС, несколько преобладали в группе детей с развитием РАС в анамнезе, но без достоверного уровня различий. Единственным достоверным фактором, связанным с эпилепсией, была политерапия антиэпилептическими препаратами, что указывает на комплексное влияние эпилепсии и связанных с ней проблем на развитие РАС. При этом убедительно показано, что основными причинами, приводящими к развитию РАС, были тотальные когнитивные нарушения в возрасте 12 мес, т. е. до развития аутистической симптоматики [44].

С учетом того, что риск развития РАС у детей с приступами на 1-м году жизни увеличивается при симптоматической этиологии эпилепсии, интересным является предположение о влиянии локализации поражения в головном мозге. При дебюте эпилепсии на 1-м году жизни ЭА в височных отделах регистрировалась значительно чаще у детей с последующим развитием РАС, нежели у детей без появления аутизма: 38 % против 8,5 % соответственно [69]. Среди факторов риска для развития РАС у детей с туберозным склерозом были выделены ИС с ранним дебютом и наличие в височных областях ЭА при проведении ЭЭГ в сочетании с наличием туберов при нейровизуализации [15]. Имеются отдельные сообщения о пациентах с симптоматической фокальной височной эпилепсией и дебютом приступов в возрасте около 1 года, фармакорезистентным течением и сопутствующими аутистическими расстройствами, социально-коммуникативные навыки которых значительно улучшились после хирургического лечения эпилепсии. В 1 случае была проведена височная лобэктомия в возрасте 6 лет

[26], в другом – имплантация стимулятора блуждающего нерва в возрасте 23 лет [83]. При анализе динамики психопатологии у 21 пациента с хирургическим лечением эпилепсии в 3 случаях до лечения был установлен диагноз аутизма. Все 3 пациента страдали симптоматической височной эпилепсией (туберозный склероз, кортикальная мальформация, гипоталамическая гамартома) с дебютом приступов до 3 лет и длительностью эпилепсии более 8 лет. У всех пациентов после хирургического вмешательства отмечено уменьшение психопатологической симптоматики вне зависимости от результата по шкале Engel (классификация исходов хирургического лечения эпилепсии в зависимости от уменьшения частоты приступов) [24]. В отдельных исследованиях предполагается влияние региональной ЭА в лобных отделах на риск развития РАС у детей с ИС [14], но так как в анализ были включены и пациенты в возрасте от 3 мес до 6,5 года, достоверность влияния выявленной ЭА на развитие аутизма в данном исследовании сомнительна.

К. Ю. Мухин описывает развитие аутистикоподобных нарушений и аутистический регресс у пациентов с доброкачественным течением синдрома Веста при наличии гипсаритмии, регионально-акцентуированной в затылочных областях, после купирования приступов, но при сохранении региональной ЭА в задних отделах [3]. В работе S. S. Jeste и соавт. (2014) описывается достоверное преобладание нарушения зрительных функций (сосредоточение и прослеживание) у детей с туберозным склерозом в возрасте 6 мес при сравнении с контрольной группой здоровых детей [44]; к сожалению, авторы не представили данные ЭЭГ обследуемых детей. В другом исследовании у детей с туберозным склерозом проведение зрительных вызванных потенциалов в возрасте 1–2 года показало отсутствие повреждения зрительных путей и кортикальной функции вне зависимости от наличия ИС и истории приема вигабатрина [79]. Совокупность полученных данных позволяет говорить об отсутствии влияния на аутистические нарушения первичных зрительных зон, но нельзя исключать влияние нарушений функции вторичных зрительных областей, ответственных за восприятие сложных зрительных образов, а также регионально-акцентуированной в задних отделах гипсаритмии на 1-м году жизни.

Интересные данные о взаимоотношениях между эпилепсией и регрессом у детей с аутизмом были получены в работах H. Ošlejšková и соавт. (2008). Было обследовано 205 детей с РАС в возрасте от 5 до 15 лет, из них детей с эпилепсией – 64 (31,2 %), возраст дебюта эпилепсии варьировал от 4 мес до 7 лет. Регресс развития выявлен у 71 (35 %) ребенка с РАС в возрасте от 14 мес до 4 лет. Была проанализирована зависимость возраста регресса от наличия эпилепсии. В группе без эпилепсии в большинстве случаев

регресс возникал в типичном для аутизма возрастном интервале — от 18 до 24 мес (69 % случаев), реже — с 24 до 48 мес (27 %), и в 2 случаях — до 18 мес (4 %). В группе с эпилепсией отмечалось смещение возраста регресса: всего у 9 % больных регресс отмечен в возрасте от 18 до 24 мес, у 23 % — до 18 мес и у большинства (68 %) — с 24 до 48 мес. Также отмечено, что у 28 из 64 пациентов с эпилепсией дебют приступов предшествовал появлению первых симптомов аутизма. К сожалению, не было проанализировано время между дебютом эпилептических приступов и возрастом начала регресса. Однако можно предполагать, что в группе с эпилепсией у существенной части детей с дебютом приступов до начала регресса последний был напрямую связан с эпилепсией и возникал через несколько месяцев после дебюта приступов [56].

Полученные данные позволяют с достаточной уверенностью говорить о том, что в субпопуляции пациентов с симптоматическим аутизмом, возникающим после дебюта приступов, эпилепсия оказывает существенное влияние на развитие РАС. Можно выделить 2 основных независимых фактора риска:

- симптоматическая природа эпилепсии с локализацией поражения в височных, теменно-затылочных и, возможно, лобных областях;
- тотальное нарушение психики после дебюта эпилепсии, риск появления которого зависит от возраста дебюта приступов.

Однако эпилепсия, ЭА и вызвавший их возникновение морфологический субстрат в головном мозге не являются исчерпывающим комплексом причин для развития РАС. Существенным доводом в пользу отсутствия прямой связи между эпилепсией и аутизмом является тот факт, что уменьшение аутистической симптоматики при лечении эпилепсии — редкое явление, частота которого, по данным крупного исследования, не превышает 8 % [52]. Отмечено, что ранняя диагностика синдромов с ИС и адекватное лечение с достижением клинической ремиссии не приводят к снижению частоты развития РАС [14]. В последнее время появляется все больше сообщений о наследственно обусловленном нарушении синаптогенеза. Большинство описанных симптоматических эпилепсий с дебютом на 1-м году жизни и последующим развитием РАС связаны с синаптической дисфункцией посредством aberrантного синтеза белка рапамицина [57, 85, 86]. Мишень для рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) — это многокомпонентная сеть внутриклеточных передатчиков сигналов, участвующих в синтезе синаптических белков. Недавние исследования показали роль mTOR в развитии аутистикоподобных нарушений [35].

Еще одной проблемой является недостаточная диагностика и низкая выявляемость аутистических нарушений у пациентов с эпилепсией. В популяционном

исследовании у пациентов с активной эпилепсией РАС были выявлены в 21 % случаев, но только у 1/3 пациентов диагноз аутизма был установлен до начала исследования [63]; в большинстве случаев это были пациенты с дебютом эпилепсии до РАС. Полученные результаты могут быть объяснены разобщением эпилептологической и психиатрической помощи детям с сочетанной патологией. После установления диагноза эпилепсии пациенты продолжают наблюдаться у эпилептолога, и многие проблемы развития часто остаются недиагностированными [52].

Эпилепсия с дебютом в возрасте от 3 до 6 лет — в период, когда невозможно достоверно отделить появление аутистической симптоматики от дебюта эпилепсии. Если роль эпилепсии в развитии симптоматического аутизма достаточно понятна на приведенных выше примерах, то независимая ассоциация данных заболеваний в тех случаях, когда эпилепсия и аутизм являются идиопатическими, а также влияние идиопатического аутизма на развитие эпилепсии вызывают много вопросов.

В крупном исследовании с участием пациентов со смешанной этиологией РАС ($n = 1014$, средний возраст 9,3 года) пик дебюта приступов приходился на возраст 2–6 лет, частота эпилепсии составила 37 %. При этом отмечается, что в большинстве случаев эпилепсия носила симптоматический характер, соответственно в этих случаях должны преобладать и симптоматические варианты РАС [87]. Однако авторы не проводили анализ возраста появления эпилепсии, ЭА и аутистических симптомов и не указали наличие аутистического регресса, что снижает информативность исследования.

Другим вариантом в данном возрасте может быть сочетание эпилепсии и аутизма в тех случаях, когда оба заболевания являются идиопатическими. Данные о распространенности сочетания идиопатического аутизма и эпилепсии существенно разнятся при анализе в клинических выборках пациентов с эпилепсией и с аутизмом. В популяционном исследовании у пациентов с эпилепсией в возрасте от 0 до 15 лет при длительности катамнеза до 9 лет РАС выявлен в 5 % случаев и только у 0,7 % пациентов выявлен дебют РАС до начала эпилепсии [10]. Исследование пациентов с идиопатическим аутизмом в возрасте от 2,5 до 6 лет (средний возраст 3 года 11 мес) демонстрирует самую низкую частоту эпилепсии при РАС — 3,3 % [5].

Имеются сведения о наличии у детей с аутизмом субклинической эпилептиформной активности (СЭА) по типу доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД). По данным G. Baird и соавт. (2006), у пациентов с идиопатическими РАС в возрасте от 2 до 4 лет СЭА выявляется в 31 % случаев, также отмечается нарастание частоты выявления СЭА при увеличении возраста [8]. По данным исследования большой клинической группы пациентов

с идиопатическими РАС без эпилепсии ($n = 889$, средний возраст 5,3 года), при проведении суточного видео-ЭЭГ-мониторинга СЭА выявлена у 60,7 % детей. Авторы не уточняют морфологические характеристики выявленной ЭА, но отмечают значительное преобладание фокальных разрядов центрально-височной локализации (56,8 %) [19]. Схожие данные получены в исследовании Ö. Ünal и соавт. (2009): у детей с идиопатическими РАС (средний возраст – 6,6 года) СЭА достоверно преобладала в центрально-височных областях (68,4 %) и чаще регистрировалась у детей более старшего возраста (средний возраст при отсутствии СЭА – 6,2 года, при регистрации СЭА – 7,6 года) [78]. Ни в одном из приведенных исследований авторы не классифицируют выявленную ЭА, но средний возраст пациентов, локализация СЭА и нарастание частоты ее выявляемости позволяют сделать вывод о достаточно большой доле ДЭПД. В исследовании Е. В. Малининой и соавт. (2013) ДЭПД составили 53 % от всей выявленной СЭА у детей с различными формами аутизма [1]. Однако сведения о влиянии антиэпилептической терапии на этот вид СЭА противоречивы: положительная динамика по данным ЭЭГ отмечена в диапазоне от 30 до 63,6 % [1, 19]. Кроме того, в работе Е. В. Малининой ЭА, по морфологии соответствующая ДЭПД, чаще блокировалась при назначении нейролептиков, чем антиэпилептических препаратов. Полученные результаты указывают на возможность принципиально различных механизмов возникновения ЭА по типу ДЭПД у детей с РАС и при идиопатической фокальной эпилепсии. Подтверждением наличия ДЭПД при идиопатических формах РАС являются случаи развития синдрома Ландау–Клеффнера у пациентов с аутистическими нарушениями [5].

Крупное исследование было проведено на основе базы данных AGRE (Autism Genetic Resource Exchange) в США. Данное сообщество пациентов с РАС отличается наличием мультиплексных семей (более 1 ребенка с РАС в семье) и сравнительно высоким общим уровнем IQ (средний показатель – 78). При исключении возможных заболеваний, которые могли бы быть причиной аутизма (любые известные в настоящее время синдромы, включая эпилептические синдромы с паттерном продолженной ЭА во время медленного сна, а также пациенты, подозрительные в отношении симптоматического аутизма), из базы данных AGRE была выбрана группа из 610 детей с идиопатическим аутизмом (средний возраст 8,3 года). На основании структурированного интервью родителей эпилепсия выявлена у 8,2 % детей; средний возраст дебюта приступов – 4,2 года. Преобладали генерализованные судорожные приступы – у 32 % пациентов, сложные фокальные – у 18 % и абсансы – у 14 %. Отмечены наличие большой группы пациентов с эпилепсией, не требующих антиэпилептической терапии, – 52 %

и низкая доля фармакорезистентной эпилепсии – 16 %. При исследовании sibсов без аутизма эпилепсия была выявлена у 2,5 % детей, что превышает популяционные данные. При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа авторы выявили, что наличие фебрильных приступов в 5 раз увеличивает риск эпилепсии у детей с РАС из мультиплексных семей [53]. Полученные результаты могут свидетельствовать о достаточно высокой доле идиопатических эпилепсий с дебютом в детском возрасте в данной группе идиопатического аутизма.

В отдельных случаях диагноз идиопатического аутизма может быть установлен и после дебюта эпилепсии [52, 58]. Анализ большой группы пациентов с идиопатическим аутизмом и эпилепсией (средний возраст 11 лет) в крупном эпилептологическом центре показал, что у 47 % больных аутизм был диагностирован после установления диагноза эпилепсии, в некоторых случаях через 5–19 лет. Но общей во всех случаях была недостаточная диагностика РАС, связанная со сравнительно высоким уровнем интеллекта (пациенты с высокофункциональным аутизмом или синдромом Аспергера). Данная группа пациентов существенно отличалась от детей с идиопатическим аутизмом, диагностированным раньше эпилепсии: по возрасту дебюта приступов (средний возраст 4 года), типу и частоте приступов (преобладали сложные фокальные приступы с частотой 1 раз в месяц и реже), а также по достижению ремиссии на монотерапии. Интересно, что частота встречаемости идиопатической фокальной эпилепсии с центрально-темпоральными спайками (так называемая роландическая эпилепсия) в данном исследовании была небольшой – всего 7 % [52]. Однако большая частота фебрильных приступов в данной группе пациентов (более 1/3 случаев), а также семейная история эпилепсии и фебрильных приступов позволяют предположить сравнительно большую часть идиопатических эпилепсий. Так, в другом исследовании в группе подростков и молодых взрослых с идиопатическими РАС (средний возраст 17 лет), несмотря на наличие интеллектуальных нарушений у всех пациентов, в 17,4 % случаев была диагностирована роландическая эпилепсия [65].

В последнее время широко обсуждается вклад единых генетических причин для аутистических нарушений и эпилептических энцефалопатий. Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют прямые доказательства участия эпилептических энцефалопатий в патогенезе РАС (за исключением единичных клинических описаний), известно, что имеется существенное генетическое «наложение» этих заболеваний. Из известных на сегодня 62 генов, ответственных за эпилептические энцефалопатии, 34 также являются фактором риска для развития аутизма. Этот набор генов включает как идиопатический аутизм (когда

РАС – основное состояние), так и синдромальный (сочетается с другими клиническими симптомами и синдромами) [74]. Из генетических мутаций, связанных с эпилептическими энцефалопатиями и наиболее часто являющихся причиной РАС, выделяют повреждения в гене *SCN2A*. Нарушение экспрессии данного гена – одна из причин многих эпилептических синдромов: ИС, ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии, эпилепсии младенческого возраста с мигрирующими фокальными приступами, синдрома Леннокса–Гасто). Кроме того, в группах мультиплексных и симплексных семей с аутизмом мутации в данном гене выявляются примерно в 1 % случаев у детей без каких-либо эпилептических синдромов [27, 70].

Эпилепсия с дебютом после 6 лет: идиопатический аутизм – причина эпилепсии? Анализ представленных в настоящем обзоре данных позволяет выделить несколько субтипов сочетания эпилепсии и аутизма (табл. 1).

Остается существенная группа аутизма с дебютом эпилепсии после 6–7 лет – около 35–50 %. Второй пик развития эпилепсии при аутизме по данным многочисленных исследований приходится на возраст от 8 до 14 лет [23, 54, 58]. С учетом данных из табл. 2 этот пик достигается в основном за счет идиопатического аутизма. В табл. 2 представлены исследования сочетания эпилепсии и аутизма у подростков и молодых взрослых. Особое внимание уделено возрасту дебюта

эпилепсии и уровню интеллектуального развития. Для сравнения частоты эпилепсии представлено исследование со средним возрастом пациентов 6 лет [32].

Имеются сведения о том, что этиология активной эпилепсии у детей в возрасте от 5 до 15 лет при сочетании с РАС в большинстве случаев не связана с известными структурными, метаболическими или генетическими причинами [63]. При проведении нейровизуализации у пациентов с сочетанием эпилепсии и РАС в среднем возрасте 17 лет эпилептогенные структурные изменения в головном мозге выявлены не были [65]. Сопоставление полученных данных позволяет говорить о преобладании идиопатической эпилепсии и идиопатического аутизма в описанной возрастной группе.

Приведенные ранее примеры значительного преобладания эпилепсии при симптоматическом аутизме в сравнении с идиопатическим могут быть пересмотрены с учетом возраста пациентов. Так, в работе J. H. Miles и соавт. (2005) частота эпилепсии при симптоматическом аутизме составила 39 % (средний возраст пациентов 12,6 года), а при идиопатическом – 17 % (средний возраст 8,1 года) [54]. С учетом того, что пик дебюта эпилепсии при идиопатических РАС приходится на возраст после 8 лет, имеющаяся разница должна нивелироваться с возрастом пациентов.

Эпилепсия «второго пика» при аутизме, а также предшествующая ей ЭА обладают рядом отличительных

Таблица 1. Распределение сочетания эпилепсии и аутизма в зависимости от клинических характеристик и возраста дебюта

Table 1. Distribution of various combinations of epilepsy and autism depending on clinical characteristics and age of onset

Клинические характеристики Clinical characteristics	Доля в общей группе Proportion
Первый возрастной пик дебюта эпилепсии при РАС. Симптоматический аутизм в рамках известного синдромального заболевания, когда у эпилепсии и РАС имеются единые генетические механизмы (синдромы Ретта, ломкой X-хромосомы, Драве и др.); симптоматический аутизм как следствие симптоматической эпилепсии, возникшей в первые 2 года жизни (туберозный склероз и др.) First age peak for epilepsy onset in patients with ASD. Symptomatic autism within a known syndrome, when epilepsy and ASD share the same genetic mechanisms (Rett syndrome, fragile X syndrome, Dravet syndrome, etc.); symptomatic autism as a result of symptomatic epilepsy developed during the first two years of life (tuberous sclerosis etc.)	≈40–50 %
Дебют эпилептических синдромов с аутистических нарушений (синдром Ландау–Клеффнера, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и связанные синдромы) Epileptic syndromes begin with autistic disorders (Landau–Kleffner syndrome, cognitive epileptiform disintegration, and associated syndromes)	Единичные случаи Rare cases
Второй (отрицательный) возрастной пик дебюта эпилепсии при РАС. Сочетание у одного пациента аутизма неизвестной этиологии (симптоматический и предположительно идиопатический) и эпилепсии с дебютом в возрасте от 3 до 6 лет (симптоматические и предположительно идиопатические фокальные эпилепсии или эпилептические энцефалопатии). РАС развиваются сразу после эпилепсии, одновременно с ней или до нее, но в любом случае эпилепсия отягощает аутистические нарушения Second (negative) age peak for epilepsy onset in patients with ASD. Combination of autism of unknown etiology (symptomatic and presumably idiopathic) and epilepsy with onset between 3 and 6 years of age (symptomatic and presumably idiopathic focal epilepsy or epileptic encephalopathy). ASD may develop before epilepsy onset, at the same time, or immediately after it; epilepsy always aggravates autistic disorders	≈10–15 %

Примечание. РАС – расстройства аутистического спектра.
Note. ASD – autism spectrum disorders.

Таблица 2. Пациенты с идиопатическим расстройством аутистического спектра и эпилепсией с дебютом приступов после 6 лет

Table 2. Patients with idiopathic autism spectrum disorder and epilepsy with seizures onset after the age of 6 years

Источник Author	Число пациентов Number of patients	Возраст/Средний возраст, лет Age/Mean age, years	Эпилепсия, % Epilepsy, %	СЭА, % SEA, %	Возраст дебюта эпилепсии Age at epilepsy onset	IQ
О. Ekinici et al., 2010 [32]	57	2,5–16,0/6,6	14,2	–	–	IQ не связан с СЭА There was no correlation between SEA and IQ
Н. Kanemura et al., 2013* [46]	21	9,0–13,0/–	21*	52	У всех пациентов дебют после 8 лет; средний возраст – 8,8 года All patients were older than 8 years at onset; mean age – 8.8 years	У всех пациентов с эпилепсией IQ <60 All patients with epilepsy had IQ <60
М. Hartley-McAndrew, А. Weinstock, 2010 [37]	21	7,0–23,0/–	28,5	33	–	–
Р.С. Rossi et al., 2000 [65]	60	12,0–30,0/17,2	30	6,7	У 66,7 % пациентов после 12 лет 66.7 % patients were older than 12 years at onset	У всех пациентов IQ <70 All patients had IQ <70
Н. Hara, 2007** [36]	130	18,0–35,0/21,0	25**	21	У 69,7 % пациентов дебют между 10 и 18 годами. Средний возраст – 14 лет 69.7 % of patients were between 10 and 18 years at onset. Mean age – 14 years	При эпилепсии IQ достоверно ниже: у 95 % пациентов с эпилепсией IQ <50 Epilepsy was significantly associated with a lower IQ: 95 % of patients with epilepsy had IQ <50
Р.С. Bolton, 2011 [16]	150	26,0–56,0/32,6	22	–	Исключен дебют приступов до 5 лет. У 60 % дебют после 10 лет. Средний возраст – 13,3 года Patients with onset at the age of 5 and earlier were excluded. 60 % of patients were older than 10 years at onset. Mean age – 13.3 years	Исключены пациенты с IQ <50. При эпилепсии IQ достоверно ниже: у всех пациентов с эпилепсией IQ <70 Patients with IQ <50 were excluded. Epilepsy was significantly associated with a lower IQ: all patients with epilepsy had IQ <70

Примечание. РАС – расстройства аутистического спектра, СЭА – субклиническая эпилептиформная активность, IQ – коэффициент интеллекта. *Катамнез 6,0–7,5 года. На момент начала исследования возраст 3–6 лет, эпилепсия исключена.

**Катамнез более 10 лет. На момент начала исследования возраст 3–16 лет, эпилепсия исключена.

Note. ASD – autism spectrum disorders, SEA – subclinical epileptiform activity, IQ – intelligence quotient. *Follow up for 6.0–7.5 years. By the moment of study initiation the age is 3–6 years, epilepsy is excluded. **Follow up for more than 10 years. By the moment of study initiation the age is 3–16 years, epilepsy is excluded.

характеристик. Большинство исследователей находят, что среди детей с РАС и дебютом эпилепсии после 5 лет крайне высока доля умственной отсталости [52, 63], что подтверждается данными из табл. 2.

Как уже отмечалось, некоторые авторы сообщают о наличии при аутизме ЭА по типу ДЭПД. Паттерн ДЭПД – наследственно обусловленный ЭЭГ-феномен

с аутосомно-доминантным типом наследования и возрастзависимой пенетрантностью [17]. Семейная предрасположенность к ДЭПД является одним из генетических факторов развития идиопатических фокальных эпилепсий и связанных с ними эпилептических энцефалопатий с риском развития эпилепсии 8–9 % и возрастом дебюта от 4 до 10 лет [4, 30].

Наиболее типична центрально-височная локализация. Важнейшими хронологическими особенностями ДЭПД являются миграция фокусов при проведении ЭЭГ в динамике, нарастание индекса во время медленного сна, снижение выявляемости после 9 лет и полная редукция после полового созревания [2, 29]. В отличие от ДЭПД в популяционных исследованиях у пациентов с РАС частота выявления ЭА достоверно возрастает в возрасте от 2 до 10–15 лет и сохраняется на высоком уровне до 20 лет [37, 48, 58, 78]. При этом у пациентов с РАС в возрасте 9–15 лет отмечается существенное возрастание доли ЭА в лобных областях при увеличении возраста: от 40 % в 9 лет до 78 % в 15 лет [48]. После 20 лет у пациентов с РАС отмечаются снижение СЭА до 6,7–9,7 % и существенный спад возникновения эпилепсии [58, 65]. Частота СЭА в 6,7 % [65] приближается к популяционным данным о выявлении ЭА типа ДЭПД у здоровых детей: от 1,63 до 6–8 % [4, 18]. Но существенным различием является возраст пациентов при РАС (более 20 лет) и у здоровых детей (средний возраст – 9 лет) [4]. Последним и существенным отличием является то, что у здоровых детей ДЭПД после 12 лет не являются фактором риска для эпилепсии [18], в отличие от СЭА у пациентов с аутизмом в аналогичном возрасте.

В 2 исследованиях идиопатического аутизма с длительным катамнезом и регулярным проведением ЭЭГ-исследований отмечается появление СЭА до дебюта приступов (67–83 %) с достоверным преобладанием локализации в лобных областях [36, 46]. У пациентов без дебюта эпилепсии с возрастом на момент начала исследования 3–6 лет и катамнезом в течение 6–7 лет преобладала центрально-височная локализация СЭА, которая, в отличие от разрядов в лобных областях, характеризовалась нарастанием индекса во время сна [46]. С учетом перечисленного выше, а также возраста пациентов можно предположить наличие при идиопатическом аутизме 2 типов ЭА:

- ЭА по типу ДЭПД в центрально-височных областях, которая к пубертату постепенно угасает, не приводя к развитию эпилепсии;
- потенциально эпилептогенные разряды в лобных областях, которые нарастают после 8 лет.

В Японии проведено несколько последовательных исследований, которые подтверждают наличие ЭА в лобных областях у пациентов с РАС как до дебюта эпилепсии во 2-м «возрастном пике», так и при первых приступах [36, 48, 50, 52]. Исследование онтогенетических особенностей созревания головного мозга показало, что наиболее активное развитие лобных областей происходит именно в возрасте от 8 до 14 лет [45]. На основании этих работ авторы предположили, что дисфункция созревания лобных долей является одной из причин появления ЭА в лобных отделах и эпилепсии у детей с РАС после 8 лет [46].

Анализ эпилепсии при идиопатических РАС показывает, что чем моложе возраст начала приступов, тем лучше прогноз когнитивного развития. У детей со средним возрастом дебюта приступов 4 года (в диапазоне от 1 до 9 лет) в 55 % случаев был нормальный или пограничный уровень интеллекта. При дебюте приступов в среднем возрасте 8 лет (диапазон от 4 до 18 лет) у всех пациентов IQ был менее 70, а у 75 % из них – менее 35 [52]. В исследовании Т. Miyajima и соавт. (2011) у пациентов с РАС и эпилепсией при отсутствии структурных изменений в головном мозге отмечается достоверное различие возраста дебюта эпилепсии в зависимости от уровня нарушений интеллекта. В группе пациентов с IQ <50 средний возраст дебюта эпилепсии составил 8,8 года, а в группе с уровнем IQ ≥50 – 5,2 года [55]. Результаты приведенных исследований противоречат известному факту о том, что более раннее начало эпилепсии ведет к более тяжелым когнитивным нарушениям [80], и могут служить подтверждением того, что в субпопуляции пациентов с РАС сочетание идиопатического аутизма и тяжелых когнитивных нарушений, в свою очередь, может быть причиной эпилепсии.

Важным вопросом в предложенной Н. Kanemura и соавт. (2013) «дисфункциональной» гипотезе возникновения СЭА и эпилепсии при идиопатических РАС является сочетание аутистических нарушений и умственной отсталости [46]. Исследование Y. Kawasaki и соавт. (1997) с длительностью катамнеза 15 лет показало существенные различия в группах смешанного по этиологии аутизма (группа 1) и умственной отсталости без аутистических нарушений (группа 2). В группе 1 дебют эпилепсии после 10 лет зафиксирован у 64 % пациентов, отмечено нарастание частоты выявляемости ЭА с 9 до 15 лет, а также ее преобладание в лобных областях, причиной которого было появление ЭА, а не ее миграция из других областей головного мозга (как часто бывает при ДЭПД). Появление ЭА в группе 1 не зависело от пола, истории приема психотропных препаратов и наличия регресса в анамнезе. В группе 2 определены существенное снижение выявляемости СЭА с 10 до 15 лет и отсутствие преобладания лобной локализации [48]. Таким образом, имеется предположение о том, что именно аутистические, а не когнитивные нарушения являются причиной дисфункции лобных областей и появления СЭА. Гипотеза о «дисфункциональной» эпилепсии как следствии отсутствия онтогенетически запрограммированного развития определенных областей мозга и нарушения синаптогенеза может найти свое отражение и в случаях с повышением частоты встречаемости региональной ЭА в затылочных областях у слепых с рождения детей [42]. Однако полного подтверждения описанные наблюдения до настоящего времени не получили.

Эпилепсия у подростков и молодых взрослых с идиопатическими РАС характеризуется преобладанием фокальных приступов с вторичной генерализацией [36, 56] или генерализованных тонико-клонических приступов [16]. Различие опять может быть объяснено возрастом. В исследовании М. Matsuo и соавт. (2010) у пациентов с идиопатическим аутизмом при дебюте эпилепсии до 8 лет преобладали фокальные приступы, при дебюте эпилепсии в период с 8 до 14 лет — сложные фокальные приступы с вторичной генерализацией примерно у 50 % пациентов, при дебюте эпилепсии после 14 лет — только генерализованные тонико-клонические [52]. Максимальная частота приступов у большинства пациентов не превышала 1 раза в неделю [16, 65]. У пациентов с РАС при более позднем дебюте эпилепсии прогноз по приступам более благоприятный [71]. Отмечается отсутствие любых типов приступов, кроме судорожных (абсансы, миоклонические и проч.) [36], в отличие от эпилепсии при РАС у детей из мультиплексных семей со средним возрастом дебюта приступов 8 лет [53].

Интересным является предположение об идиопатическом характере эпилепсии с возрастом дебюта после 8 лет при идиопатическом аутизме. В исследовании Р.Ф. Bolton и соавт. (2011) (см. табл. 2) проведен ретроспективный анализ данных 150 взрослых людей с идиопатическим РАС и их родственников, и было выявлено, что частота эпилепсии у родственников пробандов с РАС существенно не отличается от популяционных данных (0,74 %). При раздельном анализе данных родственников пробандов с сочетанием эпилепсии и аутизма и изолированным РАС получены аналогичные данные (0,76 и 0,6 % соответственно) [16]. Приведенные результаты существенно отличаются от данных о рисках развития идиопатических эпилепсий в общей популяции: 4–8 % для генерализованных идиопатических эпилепсий и 2–3 % для идиопатических фокальных эпилепсий с дебютом в подростковом возрасте [39]. Приведенные семейные исследования позволяют утверждать, что наблюдаемые случаи эпилепсии не могут быть отнесены к известным в настоящее время идиопатическим эпилепсиям, несмотря на отсутствие любых известных причин (структурных, метаболических и генетических) [63].

Таким образом, в настоящее время этиология эпилепсии у детей с идиопатическим аутизмом при дебюте приступов после 8 лет остается неизвестной. Гипотеза о «дисфункциональной» эпилепсии и «дисфункциональной» ЭА в лобных областях имеет полное право на существование, но не объясняет всех вопросов. Одними из ответов могут стать генетические исследования и так называемая синаптическая гипотеза аутизма, согласно которой РАС объясняются нарушением синтеза белков, отвечающих за различные пути регуляции синаптогенеза, в том числе в лобных областях [22].

Возможно, что обе гипотезы займут свое место в сложной и многогранной проблеме коморбидности аутизма и эпилепсии, в связи с чем необходимы новые прицельные клинические и генетические исследования.

Выводы

Изучение коморбидности аутизма и эпилепсии, а также взаимоотношений между ними невозможно без учета онтогенеза (возраста дебюта каждого заболевания). Имеющиеся 2 возрастных пика возникновения эпилепсии при аутизме свидетельствуют о различных эпилептических синдромах, а также принципиально различных взаимоотношениях между этими состояниями:

- эпилепсии с дебютом в первые 2 года жизни могут быть причиной развития симптоматического аутизма. Основными факторами риска в данных случаях являются симптоматическая природа эпилепсии с локализацией в височных, теменно-затылочных и, возможно, лобных областях, а также тотальное нарушение психики после дебюта эпилепсии, риск появления которого зависит от возраста дебюта приступов;
- дебют эпилепсии в возрасте от 2 до 7 лет (отрицательный пик) чаще всего связан с редкими случаями позднего развития симптоматического аутизма после дебюта эпилепсии (атипичный аутизм) или с сочетанием аутизма и эпилепсии, когда оба заболевания являются идиопатическими, при этом идиопатические эпилепсии укладываются в известные эпилептические синдромы (роландическая эпилепсия, синдром Ландау–Клеффнера и др.);
- при дебюте эпилепсии после 8 лет у детей с имеющимся аутизмом она развивается в основном при наличии нарушений интеллекта, характеризуется исключительно судорожными приступами и связана с ЭА в лобных отделах.

Возможно, имеется 2 различных типа СЭА:

- по типу ДЭПД с максимальной представленностью в возрасте 3–9 лет и низким риском развития эпилепсии;
- ЭА в лобных областях, возникающая после 8 лет, с высоким риском развития эпилепсии.

Обсуждается гипотеза «дисфункциональной» СЭА и эпилепсии, возникающих за счет вторичной дисфункции лобных областей (отсутствие онтогенетически запрограммированного синаптогенеза в лобных областях).

В настоящее время сохраняется повышенный интерес к вопросам значения СЭА при аутизме и синдроме аутистического эпилептиформного регресса, а также возможного влияния психофармакотерапии на риск развития эпилепсии. Эти вопросы будут подробно рассмотрены в статье «Дискуссионные вопросы коморбидности аутизма и эпилепсии» в следующих выпусках журнала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малинина Е.В., Забозлаева И.В., Саблина Т.Н., Сединкин А.А. Аутизм, эпилепсия и эпилептиформная активность. *Психиатрия* 2013;4(60):11–5. [Malinina E.V., Zabozaeva I.V., Sablina T.N., Sedinkin A.A. Autism, epilepsy, and epileptiform activity. *Psikhiatriya = Psychiatry* 2013;4(60):11–5. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 277–89. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Glukhova L.Yu. *Epilepsy: atlas of electroclinical diagnostics*. Moscow: Alvares Publishing, 2004. Pp. 277–89.
3. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 390–424. [Mukhin K.Yu. *Cognitive epileptiform disintegration and similar syndromes*. In: *Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children*. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 390–424. (In Russ.)].
4. Ноговицын В.Ю., Нестеровский Ю.Е., Осипова Г.Н. и др. Эпилептиформная активность у детей без эпилепсии: клинико-электроэнцефалографические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2006;6:42–6. [Nogovitsyn V.Yu., Nesterovskiy Yu.E., Osipova G.N. et al. *Epileptiform activity in children without epilepsy: clinical and electroencephalographic correlations*. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2006;6:42–6. (In Russ.)].
5. Akshoomoff N., Farid N., Courchesne E., Haas R. Abnormalities on the neurological examination and EEG in young children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2007;37(5):887–93. PMID: 17048091. DOI: 10.1007/s10803-006-0216-9.
6. Amiet C., Gourfinkel-An I., Bouzamondo A. et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008;64(7):577–82. PMID: 18565495. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.04.030.
7. Amiet C., Gourfinkel-An I., Laurent C. et al. Epilepsy in simplex autism pedigrees is much lower than the rate in multiplex autism pedigrees. *Biol Psychiatry* 2013;74(3):e3–4. PMID: 23507000. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.01.037.
8. Baird G., Robinson R.O., Boyd S., Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(7):604–8. PMID: 16780632. DOI: 10.1017/S0012162206001265.
9. Berg A.T., Caplan R., Hesdorffer D.C. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;20(3):550–5. PMID: 21315660. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.12.038.
10. Berg A.T., Plioplys S., Tuchman R. Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study. *J Child Neurol* 2011;26(5):537–47. PMID: 21421903. DOI: 10.1177/0883073810384869.
11. Berg A.T., Langfitt J.T., Testa F.M. et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia* 2008;49(4):608–14. PMID: 18070088. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01461.x.
12. Berg A.T., Plioplys S. Epilepsy and autism: is there a special relationship? *Epilepsy Behav* 2012;23(3):193–8. PMID: 22381386.
13. Besag F.M.C. Epilepsy in patients with autism links, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1–10. PMID: 29296085. DOI: 10.2147/NDT.S120509.
14. Bitton J.Y., Demos M., Elkouby K. et al. Does treatment have an impact on incidence and risk factors for autism spectrum disorders in children with infantile spasms? *Epilepsia* 2015;56(6):856–63. PMID: 25944453. DOI: 10.1111/epi.12997.
15. Bolton P.F., Park R.J., Higgins J.N. et al. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 2002;125(Pt 6):1247–55. PMID: 12023313.
16. Bolton P.F., Carcani-Rathwell I., Hutton J. et al. Epilepsy in autism: features and correlates. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2011;198(4):289–94. PMID: 21972278. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.076877.
17. Bray P.F., Wiser W.C. Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy. *N Engl J Med* 1964;271:926–33. PMID: 14197414. DOI: 10.1056/NEJM196410292711803.
18. Cavazzuti G.B., Cappella L., Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21(1):43–55. PMID: 6766393.
19. Chez M.G., Chang M., Krasne V. et al. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 2006;8(1):267–71. PMID: 16403678. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.11.001.
20. 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. PMID: 16393164. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00343.x.
21. Cohen D., Pichard N., Tordjman S. et al. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. *J Autism Dev Disord* 2005;35(1):103–16. PMID: 15796126.
22. Corradi A., Fadda M., Piton A. et al. *SYN2* is an autism predisposing gene: loss-of-function mutations alter synaptic vesicle cycling and axon outgrowth. *Hum Mol Genet* 2014;23(1):90–103. PMID: 23956174. DOI: 10.1093/hmg/ddt401.
23. Danielsson S., Gillberg I.C., Billstedt E. et al. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia* 2005;46(6):918–23. PMID: 15946331. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.57504.x.
24. Danielsson S., Viggedal G., Steffenburg S. et al. Psychopathology, psychosocial functioning, and IQ before and after epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14(2):330–7. PMID: 19026763. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.10.023.
25. Dawson A.J., Cox J., Hovanes K., Spriggs E. PWS/AS MS-MLPA confirms maternal origin of 15q11.2 microduplication. *Case Rep Genet* 2015;2015:474097.
26. Deonna T., Roulet-Perez E. Epilepsy and autistic disorders. In: *The neuropsychiatry of epilepsy*. Eds.: Trimble M., Schmitz B. 2nd edn. Cambridge University Press, 2011. Pp. 24–38.
27. De Rubeis S., He X., Goldberg A.P. et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 2014;515:209–15. PMID: 25363760. DOI: 10.1038/nature13772.
28. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edn. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
29. Doose H. EEG in childhood epilepsy. London: John Libbey Eurotext, 2003. Pp. 72–80.
30. Doose H., Brigger-Heuer B., Neubauer B. Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1997;38(7):788–96. PMID: 9579906.
31. Doshi-Velez F., Ge Y., Kohane I. Comorbidity clusters in autism spectrum disorders: an electronic health record time-series analysis. *Pediatrics* 2014;133(1):e54–63. PMID: 24323995. DOI: 10.1542/peds.2013-0819.
32. Ekinci O., Arman A.R., İşik U. et al. EEG abnormalities and epilepsy in autistic spectrum disorders: clinical and familial

- correlates. *Epilepsy Behav* 2010;17(2):178–82. PMID: 20042370. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.11.014.
33. Fisher B., Dezort C., Nordli D.R., Berg A.T. Routine developmental and autism screening in an epilepsy care setting. *Epilepsy Behav* 2012;24(4):488–92. PMID: 22789633. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.06.006.
 34. Gabis L., Pomeroy J., Andriola M.R. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav* 2005;7(4):652–6. PMID: 16246635. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.08.008.
 35. Gkogkas C.G., Khoutorsky A., Ran I. et al. Autism-related deficits via dysregulated eIF4E-dependent translational control. *Nature* 2013;493(7432):371–7. PMID: 23172145. DOI: 10.1038/nature11628.
 36. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev* 2007;29(8):486–90. PMID: 17321709. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.12.012.
 37. Hartley-McAndrew M., Weinstock A. Autism spectrum disorder: correlation between aberrant behaviors, EEG abnormalities and seizures. *Neuro Int* 2010;2(1):e10. PMID: 21577334. DOI: 10.4081/ni.2010.e10.
 38. Hashimoto T., Sasaki M., Sugai K. et al. Paroxysmal discharges on EEG in young autistic patients are frequent in frontal regions. *J Med Invest* 2001;48(3–4):175–80. PMID: 11694957.
 39. Helbig I., Scheffer I.E., Mulley J.C., Berkovic S.F. Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol* 2008;7(3):231–45. PMID: 18275925. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70039-5.
 40. Holder J.L., Quach M.M. The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to SHANK3 loss of function mutations. *Epilepsia* 2016;57(10):1651–9. PMID: 27554343. DOI: 10.1111/epi.13506.
 41. 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. PMID: 15683193. DOI: 10.1177/155005940503600105.
 42. Jeavons P.M. The Electro-encephalogram in blind children. *Br J Ophthalmol* 1964;48:83–101. PMID: 14189747.
 43. Jeste S.S., Tuchman R. Autism spectrum disorder and epilepsy: two sides of the same coin? *J Child Neurol* 2015;30(14):1963–71. PMID: 26374786. DOI: 10.1177/0883073815601501.
 44. Jeste S.S., Wu J.Y., Senturk D. et al. Early developmental trajectories associated with ASD in infants with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2014;83(2):160–8. PMID: 24920850. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000568.
 45. Kanemura H., Aihara M., Aoki S. et al. Development of the prefrontal lobe in infants and children: a three-dimensional magnetic resonance volumetric study. *Brain Dev* 2003;25(3):195e9. PMID: 12689699.
 46. Kanemura H., Sano F., Tando T. et al. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(3):232–7. PMID: 23122323. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.10.002.
 47. Kanner L. Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *J Autism Child Schizophr* 1971;1(2):119–45.
 48. Kawasaki Y., Yokota K., Shinomiya M. et al. Brief report. Electroencephalographic paroxysmal activities in the frontal area emerged in middle childhood and during adolescence in a follow-up study of autism. *J Autism Dev Disord* 1997;27(5):605–20. PMID: 9403375.
 49. Kim H.L., Donnelly J.H., Nournay A.E. et al. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia* 2006;47(2):394–8. PMID: 16499766. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00434.x.
 50. Kurokawa T., Yokomizo Y., Lee S., Kusuda T. Clinical features of epilepsy with pervasive developmental disorder. *Brain Dev* 2010;32:764e8. PMID: 20708864. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.05.008.
 51. Levy S.E., Giarelli E., Lee L.C. et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31(4):267–75. PMID: 20431403. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3181d5d03b.
 52. Matsuo M., Maeda T., Sasaki K. et al. Frequent association of autism spectrum disorder in patients with childhood onset epilepsy. *Brain Dev* 2010;32(9):759–63. PMID: 20542395. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.05.005.
 53. McCue L., Flick L., Twyman K. et al. Prevalence of non-febrile seizures in children with idiopathic autism spectrum disorder and their unaffected siblings: a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 2016;16(1):245. PMID: 27894273. DOI: 10.1186/s12883-016-0764-3.
 54. Miles J.H., Takahashi T.N., Bagby S. et al. Essential versus complex autism: Definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet* 2005;135(2):171–80. PMID: 15887228. DOI: 10.1002/ajmg.a.30590.
 55. Miyajima T., Kimura N., Kumada T. et al. Epilepsy in pervasive developmental disorder without brain MRI abnormalities. *Brain Dev* 2011;33(6):504e7. PMID: 20863637. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.08.014.
 56. Ošlejšková H., Dusek L., Makovska A. et al. Complicated relationship between autism with regression and epilepsy. *Neuroendocrinol Lett* 2008;29(4):558–70. PMID: 18766162.
 57. Paciorkowski A.R., Thio L.L., Rosenfeld J.A. et al. Copy number variants and infantile spasms: evidence for abnormalities in ventral forebrain development and pathways of synaptic function. *Eur J Hum Genet* 2011;19(12):1238–45. PMID: 21694734. DOI: 10.1038/ejhg.2011.121.
 58. Parmeggiani A., Barcia G., Posar A. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2010;32(9):783–9. PMID: 20691552. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.07.003.
 59. Pavone P., Incorpora G., Fiumara A. et al. Epilepsy is not a prominent feature of primary autism. *Neuropediatrics* 2004;35(4):207–10. PMID: 15328558. DOI: 10.1055/s-2004-821079.
 60. Pavone P., Striano P., Falsaperla R. et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev* 2014;36(9):739–51. PMID: 24268986. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.10.008.
 61. Plioplys S., Dunn D.W., Caplan R. 10-year research update review: psychiatric problems in children with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(11):1389–402. PMID: 18049289. DOI: 10.1097/chi.0b013e31815597fc.
 62. Rantanen K., Eriksson K., Nieminen P. Cognitive impairment in preschool children with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(8):1499–505. PMID: 21569019. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03092.x.
 63. Reilly C., Atkinson P., Das K.B. et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014;133(6):e1586–93. PMID: 24864167. DOI: 10.1542/peds.2013-3787.
 64. Robert C., Pasquier L., David D. et al. Role of genetics in the etiology of autistic spectrum disorder: towards a hierarchical diagnostic strategy. *Int J Mol Sci* 2017;18(3):618. PMID: 28287497. DOI: 10.3390/ijms18030618.
 65. Rossi P.G., Posar A., Parmeggiani A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain Dev* 2000;22(2):102–6. PMID: 10722961.
 66. Rosti R.O., Sadek A.A., Vaux K.K., Gleeson J.G. The genetic landscape of autism spectrum disorders. *Dev Med. Child Neurol* 2014;56(1):12–8. PMID: 24116704. DOI: 10.1111/dmcn.12278.
 67. Russ S.A., Larson K., Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics* 2012;129(2):256–64.

- PMID: 22271699. DOI: 10.1542/peds.2010-1371.
68. Rutter M., Lockyer L.A. A five to fifteen follow-up study of infantile psychosis. I. Description of sample. *Br J Psychiatry* 1967;113(504):1169–82. PMID: 6075451.
 69. Saemundsen E., Ludvigsson P., Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: A population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia* 2008;49(11):1865–70. PMID: 18557779. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01688.x.
 70. Sanders S.J., Murtha M.T., Gupta A.R. et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 2012;485(7397):237–41. PMID: 22495306. DOI: 10.1038/nature10945.
 71. Sansa G., Carlson C., Doyle W. et al. Medically refractory epilepsy in autism. *Epilepsia* 2011;52(6):1071–5. PMID: 21671922. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03069.x.
 72. Schaefer G.B. Clinical genetic aspects of autism spectrum disorders. *Int J Mol Sci* 2016;17(2):180. PMID: 26840296. DOI: 10.3390/ijms17020180.
 73. Sener E.F., Canatan H., Ozkul Y. Recent advances in autism spectrum disorders: applications of whole exome sequencing technology. *Psychiatry Invest* 2016;13(3):255–64.
 74. Srivastava S., Sahin M. Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. *J Neurodev Disord* 2017;9:23. PMID: 28649286. DOI: 10.1186/s11689-017-9202-0.
 75. Steinman K.J., Spence S.J., Ramocki M.B. et al. 16p11.2 deletion and duplication: Characterizing neurologic phenotypes in a large clinically ascertained cohort. *Am J Med Genet* 2016;170(11):2943–55. DOI: 10.1002/ajmg.a.37820.
 76. Strasser L., Downes M., Kung J. et al. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2018;60(1):19–29. PMID: 29119560. DOI: 10.1111/dmcn.13598.
 77. Tordjman S., Cohen D., Anderson G.M. et al. Reframing autism as a behavioral syndrome and not a specific mental disorder: Implications of genetic and phenotypic heterogeneity. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;80:210. PMID: 28153685. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.030.
 78. Ünal Ö., Özcan Ö., Öner Ö. et al. EEG and MRI findings and their relation with intellectual disability in pervasive developmental disorders. *World J Pediatr* 2009;5(3):196–200. PMID: 19693463. DOI: 10.1007/s12519-009-0037-y.
 79. Varcin K., Nelson C.A., Ko J. et al. Visual evoked potentials as a readout of cortical function in infants with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2016;31(2):195–202. PMID: 26018199. DOI: 10.1177/0883073815587328.
 80. Vasconcellos E., Wyllie E., Sullivan S. et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia* 2001;42(2):268–74. PMID: 11240601.
 81. Viscidi E.W., Johnson A.L., Spence S.J. et al. The association between epilepsy and autism symptoms and maladaptive behaviors in children with Autism Spectrum Disorder. *Autism* 2014;18(8):996–1006.
 82. Viscidi E.W., Triche E.W., Pescosolido M.F. et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One* 2013;8(7):e677–97.
 83. Warwick T.C., Griffith J., Reyes B. et al. Effects of vagus nerve stimulation in a patient with temporal lobe epilepsy and Asperger syndrome: case report and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2007;10(2):344–7. PMID: 17300990. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.01.001.
 84. White P.T., DeMyer W., DeMyer M. EEG abnormalities in early childhood schizophrenia; A double-blind study of psychiatrically disturbed and normal children during promazine sedation. *Am J Psychiatry* 1964;120:950–8. PMID: 14138845. DOI: 10.1176/ajp.120.10.950.
 85. Wong M. Animal models of focal cortical dysplasia and tuberous sclerosis complex: recent progress toward clinical applications. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 9):34–44. PMID: 19761452. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02295.x.
 86. Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) activation in focal cortical dysplasia and related focal cortical malformations. *Exp Neurol* 2013;244:22–26. PMID: 22015915. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.10.002.
 87. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev* 2010;32(10):791–8. PMID: 20826075. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.08.010.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.