

## Дискуссионные вопросы коморбидности аутизма и эпилепсии: субклиническая эпилептиформная активность и аутистический эпилептиформный регресс

Г.В. Кузьмич<sup>1,2</sup>, А.Н. Синельникова<sup>3</sup>, К.Ю. Мухин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителея Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» ДЗМ; Россия, 119334 Москва, 5-й Донской проезд, 21А;

<sup>3</sup>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, – крайне разнородная группа состояний, объединенных едиными признаками дизонтогенеза. Наиболее значимым коморбидным заболеванием при аутизме является эпилепсия, с которой связано большое количество дискуссионных до настоящего времени вопросов.

Авторы представляют обзор данных литературы по следующим наиболее дискуссионным и спорным вопросам коморбидности аутизма и эпилепсии: влияние проводимой психофармакотерапии на риск развития эпилепсии; клиническое значение эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме при отсутствии эпилепсии; критерии и встречаемость синдрома аутистического эпилептиформного регресса. Выявлено, что по большинству анализируемых вопросов о сочетании аутизма и эпилепсии до настоящего времени недостаточно достоверных и доказательных данных. Подчеркивается значимость дальнейших исследований. Дан подробный анализ истории возникновения, критериев, встречаемости, клинических примеров и дискуссионности синдрома аутистического эпилептиформного регресса.

**Ключевые слова:** аутизм, расстройства аутистического спектра, эпилепсия, психофармакотерапия, субклиническая эпилептиформная активность, аутистический эпилептиформный регресс

**Для цитирования:** Кузьмич Г.В., Синельникова А.Н., Мухин К.Ю. Дискуссионные вопросы коморбидности аутизма и эпилепсии: субклиническая эпилептиформная активность и аутистический эпилептиформный регресс. Русский журнал детской неврологии 2019;14(1):40–8.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-40-48

### CONTROVERSIAL ISSUES IN COMORBIDITY BETWEEN EPILEPSY AND AUTISM: SUBCLINICAL EPILEPTIFORM ACTIVITY AND AUTISTIC EPILEPTIFORM REGRESSION

G.V. Kuzmich<sup>1,2</sup>, A.N. Sinelnikova<sup>3</sup>, K.Yu. Mukhin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

<sup>2</sup>Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva, Moscow City Department of Health; 21A 5<sup>th</sup> Donskoy proezd, Moscow 119334, Russia;

<sup>3</sup>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. The most significant comorbidity in patients with autism is epilepsy, which is still associated with a variety of controversies. The present article covers the most controversial aspects of comorbidity between autism and epilepsy, including the impact of psychopharmacotherapy on the risk of epilepsy, clinical significance of epileptiform activity on the electroencephalogram in patients without epilepsy, and criteria for and prevalence of autistic epileptiform regression syndrome. We found that there is still a lack of reliable evidence for the majority of issues related to the combination of autism and epilepsy. We emphasize the need for further studies. We also provide a detailed description of the history, criteria, prevalence, and clinical examples of autistic epileptiform regression syndrome.

**Key words:** autism, autism spectrum disorders, epilepsy, psychopharmacotherapy, subclinical epileptiform activity, autistic epileptiform regression

**For citation:** Kuzmich G.V., Sinelnikova A.N., Mukhin K.Yu. Controversial issues in comorbidity between epilepsy and autism: subclinical epileptiform activity and autistic epileptiform regression. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(1):40–8.

## Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это большая и разнородная группа нарушений психического развития, характеризующаяся следующими основными критериями: устойчивым дефицитом социальной коммуникации и социального взаимодействия, а также ограниченными, повторяемыми элементами поведения, интересов или действий, которые присутствуют с раннего детства [28]. За все время исследования аутизма частота данного психического расстройства растет. В 2010 г. в США, по данным критериев DSM-IV, этот показатель составил 1,47 % (1 случай на 68 детей) [14] и в 2011–2012 гг. увеличился до 1,8 % [66]. С учетом критериев DSM-V распространенность РАС вместе с социальным коммуникативным нарушением может превышать 2 % [48].

В предыдущем обзоре были рассмотрены вопросы причинно-следственных связей между аутизмом и эпилепсией, подробный анализ которых оказался возможен только при взгляде на проблему с точки зрения онтогенеза. С учетом развития аутистических нарушений в строго определенном возрастном интервале взаимоотношения РАС с эпилепсией, возникшей до аутизма, вместе с ним или существенно позже, могут принципиально отличаться.

Наиболее достоверные данные о распространении эпилепсии при РАС можно получить из популяционных исследований, результаты которых являются более последовательными: от 7 до 15 % [43, 50, 66, 72]. Однако подобные исследования часто опираются на диагностику РАС на основе шкал и опросников, проводимую социальными работниками и психологами, и предоставляют мало информации о клинико-инструментальной характеристике эпилепсии. Так, в популяционном исследовании R.E. Фруге и соавт. [33] у 17 % пациентов с установленным диагнозом эпилепсии не было выполнено ни одной электроэнцефалографии (ЭЭГ), поэтому все исследования с применением ЭЭГ у пациентов с РАС были проведены в клинических группах.

При проведении ЭЭГ у пациентов с РАС отмечено, что частота выявления эпилептиформной активности (ЭА) достоверно превышает частоту эпилепсии. Такую ЭА, проявляющуюся при отсутствии эпилепсии, принято называть субклинической, в отличие от интериктальных разрядов у пациентов с эпилепсией [26]. По данным различных исследований, у людей с аутизмом выявляемость субклинической ЭА (СЭА) составляет от 2,5 до 60 % [22, 34]. Разнородность полученных результатов связана с большим количеством факторов, таких как этиология аутизма, возраст пациентов, методология проведения обследования и получаемая терапия.

Несмотря на более чем 50-летний период проведения ЭЭГ-исследований у пациентов с РАС [61, 74],

до настоящего времени остаются дискуссионными вопросы клинического значения СЭА и связанного с ней синдрома аутистического эпилептиформного регресса (АЭР), а также целесообразности назначения антиэпилептической терапии пациентам с РАС при СЭА.

## Влияние психофармакотерапии на риск развития эпилепсии

Имеется небольшое количество исследований о влиянии психотропных лекарственных средств на развитие эпилепсии при РАС, которые выполнялись в различных клинических группах и, как следствие, оказались достаточно противоречивыми.

В исследовании Н. Нара у группы пациентов с идиопатическим аутизмом и средним возрастом дебюта приступов 14 лет отмечена достоверная связь между историей психофармакотерапии (галоперидол, флувоксамин, кломипрамин, рисперидон, метилфенидат и др.) и возникновением эпилепсии, но без каких-либо сведений по конкретным препаратам, дозам и длительности приема [36]. В работе P.F. Bolton и соавт. у пациентов с идиопатическим аутизмом указывается на наличие подобной связи, но недостаточно достоверной ( $p = 0,06$ ) [17]. Анализ небольшой клинической группы ( $n = 41$ ) пациентов старше 20 лет со смешанным по этиологии аутизмом показал отсутствие связи между приемом психотропных лекарственных средств и развитием эпилепсии: эпилепсия возникла у 19 из 27 пациентов без истории приема психотропных препаратов и у 5 из 14 пациентов, когда-либо принимавших психотропные лекарственные средства. В выводах авторы подчеркивают, что психотропные препараты не были причиной появления эпилепсии у наблюдаемых пациентов [58]. В единственном исследовании влияния конкретного лекарственного средства (нейролептика, наиболее часто применяемого при аутизме, – рисперидона) на риск развития эпилепсии у детей с РАС было показано отсутствие достоверной связи между историей приема препарата и развитием эпилепсии [40].

Возможно, что психотропная терапия способна оказывать влияние на риск развития эпилепсии при нескольких условиях, включающих этиологию аутизма, тяжесть когнитивных нарушений и конкретизацию лекарственного средства и длительности его приема, или при их сочетании. В любом случае это важное направление будущих научных исследований, которые должны проводиться с учетом перечисленных выше факторов и возраста пациентов.

## Субклиническая эпилептиформная активность

Большое внимание к СЭА у пациентов с аутизмом было привлечено с учетом известного факта коморбидности ЭА и нарушений развития, поведения, а также отдельных нейропсихологических проблем

(синдрома дефицита внимания и гиперактивности, дислексии, когнитивных нарушений, снижения школьной успеваемости) при отсутствии эпилепсии [11, 31, 54, 59].

Известно, что у детей с аутизмом выявление СЭА увеличивается при проведении повторных ЭЭГ-исследований [65] и длительных исследований с включением сна [31, 51]. При проведении магнитоэнцефалографии (МЭГ) выявляемость СЭА возрастает до 82 % [51]. Особенно впечатляет разница в выявлении ЭА при проведении рутинной ЭЭГ и МЭГ: 2,6 % против 86 % [56]. На основании указанных данных многие исследователи делают вывод о том, что вероятно большая доля ложноотрицательных результатов, т. е. отсутствие ЭА при проведенном обследовании не означает ее отсутствие у пациента [18, 32]. Авторы, исследовавшие частоту выявления СЭА при МЭГ, подчеркивают и низкую клиническую значимость полученных результатов, так как нет данных по регистрации СЭА при МЭГ у здоровых людей [56]. Данные по локализации СЭА, которые были собраны без учета этиологии РАС и возраста пациентов, также разнятся. В большинстве исследований указывается на преобладание СЭА в одной из областей (лобная, височная или центрально-височная), но во всех случаях без достижения достоверного уровня [6, 22, 38, 52]. При проведении МЭГ у большинства пациентов регистрировались мультирегиональные разряды, при этом у 85 % пациентов отмечались фокусы в центрально-височных областях, а у 75 % – вне данных областей [51].

Отдельные авторы указывают, что в части случаев СЭА при аутизме по морфологии соответствует доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД) – ЭЭГ-паттерну, характерному для врожденной незрелости мозга, идиопатических фокальных эпилепсий и ассоциированных с ними эпилептических энцефалопатий, таких как синдром Ландау–Клеффнера (СЛК) и эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом во время медленного сна (ЭЭСМ) [9, 29]. В работах R. F. Tuchman и I. Rapin, а также R. Nass и соавт. отмечается, что у детей с РАС большая часть регистрируемой ЭА была аналогична таковой при СЛК [57, 70]. В следующих 2 исследованиях даются крайне противоречивые результаты по встречаемости ДЭПД при аутизме – от 16 до 71 % среди всех детей с ЭА [1, 6]. Единственным отличием проведенных исследований было включение больных эпилепсией в клинические группы. В группе пациентов без эпилепсии ДЭПД были верифицированы у 16 % детей с ЭА [6], а в группе пациентов с эпилепсией – у 71 % [1].

Влияние ЭА на симптоматику аутизма также дискуссионно. В отдельных исследованиях указывается, что тяжесть аутистической симптоматики была достоверно выше у пациентов с фокальными

эпилептиформными разрядами, нежели при наличии диффузных разрядов [30]. Однако в данной работе отсутствовали сведения об индексе ЭА и наличии эпилепсии, что снижает достоверность результатов. В исследовании A. Muñoz-Yunta и соавт. в небольшой группе пациентов с синдромом Аспергера при проведении МЭГ ЭА регистрировалась исключительно в правом полушарии [56]. В крупных и достоверных исследованиях при подробном анализе симптоматики РАС на основании существующих шкал (ADI-R, ADOS, CARS) отрицается наличие достоверного влияния СЭА на выраженность симптомов аутизма [37, 42]. При проведении у 15 пациентов с РАС и СЭА комплексного исследования функции головного мозга, включающего ЭЭГ, МЭГ и однофотонную эмиссионную томографию (ОФЭКТ), выявленные при ЭЭГ изменения оказались полностью сопоставимы с таковыми при МЭГ и ОФЭКТ, при этом авторы не обнаружили связи между выраженностью изменений при ОФЭКТ и тяжестью симптомов аутизма. Авторы предполагают, что регистрируемая СЭА не являлась причиной РАС, несмотря на то что ЭА часто регистрируется в областях мозга, которые функционально вовлечены в РАС [19]. В отдельных исследованиях указывается, что у большей части (46 %) пациентов с аутизмом и ЭА индекс СЭА во сне достаточно низкий – менее 1 разряда за 2 мин [15]. Результаты данного исследования могут объяснить отсутствие достоверного влияния ЭА на клиническую картину аутизма.

Несмотря на противоречивые данные, в последних обзорах литературы и на международных конференциях, посвященных проблеме РАС, подчеркивается значение СЭА и отдельных специфических неэпилептиформных паттернов для поиска патогенеза эпилепсии при аутизме и его клинических вариантах [18, 41, 62]. По данным современных исследований, при варианте аутизма, связанном с дупликацией 15q11.2–13.1, при ЭЭГ выявляется высокоспецифический паттерн в виде низкоамплитудной диффузной бета-активности в состоянии бодрствования и сна [13].

#### Аутистический эпилептиформный регресс

В 1989 г. комиссией по классификации и терминологии Международной антиэпилептической лиги было выделено 2 эпилептических синдрома, при которых эпилептические приступы могли отсутствовать: СЛК и эпилепсия с непрерывными пик-волнами во время медленного сна (или ЭЭСМ) [23]. В обоих случаях отмечается регресс психических навыков, основной причиной которого являются не столько приступы, сколько продолженная ЭА на ЭЭГ [24, 44].

Первым крупным исследованием взаимосвязи между ЭА и РАС была работа R. F. Tuchman и I. Rapin. В большой клинической группе из 519 детей с РАС и без эпилепсии регресс речи был выявлен у 155

пациентов (1-я группа), из них у 14 % при проведении ЭЭГ-мониторинга с включением сна была выявлена ЭА. В группе из 364 детей без регресса речи ЭА выявлена только у 6 % пациентов, что было достоверно меньше, чем в 1-й группе. Важно отметить, что у значительной части пациентов не было проведено ЭЭГ: у 27 % детей в группе с регрессом речи и у 39 % детей в группе без регресса речи (всего у 184 пациентов), а также имел место широкий диапазон возраста пациентов: от 19 мес до 28 лет [70].

Одно из первых упоминаний термина «эпилептиформный» применительно не к описанию результатов ЭЭГ, а к психическим функциям встречается в статье R. F. Tuchman, опубликованной в 1997 г. [68]. На примере СЛК автор подчеркивает значение СЭА и разделяет понятия приобретенной эпилептической афазии и приобретенной эпилептиформной афазии. В другой работе R. F. Tuchman на основании выявленной связи между ЭА и регрессом психических функций у пациентов с РАС [70], а также на основании влияния СЭА не только на речь, но и на весь спектр психических функций, как при ЭЭСМ, высказывает предположение о возможности аналогичного механизма при АЭР. Автор предложил разделить СЛК на 3 синдрома, объединенных в 1 общую группу «приобретенные эпилептиформные афазии»: СЛК, АЭР и дезинтегративный эпилептиформный регресс.

Критерии АЭР [68]:

- 1) регресс речи в возрасте до 3 лет в сочетании с аутистическим поведением при нормальном предшествующем развитии или без него;
- 2) выявление ЭА при ЭЭГ (по всей видимости, вне зависимости от возраста, так как 50 % детей к моменту проведения ЭЭГ были старше 5 лет, 20 % детей – старше 10 лет) [70].

В заключении статьи автор признает, что остается открытым вопрос, является ли выявленная СЭА причиной регресса речи [68], и отмечает, что необходимо проведение исследований с регистрацией ЭЭГ до регресса речи, во время регресса и после него [70]. В последующей работе при попытке анализа детей с РАС по критериям, предложенным R. F. Tuchman, из 37 детей с РАС и регрессом психических навыков АЭР был верифицирован в 51 % случаев [57], что могло указывать либо на большую распространенность данного синдрома, либо на слишком широкие критерии.

Через несколько лет T. Deonna и E. Roulet-Perez предложили термин «когнитивные эпилепсии» для выделения в группе эпилептических энцефалопатий состояний, когда ЭА при отсутствии эпилепсии является единственной причиной нарушения психических функций. Автор подчеркивал принципиальное отличие данных состояний от тех эпилептических энцефалопатий, при которых очень важным, влияющим на развитие фактором являются частые

и фармакорезистентные приступы, как при синдроме Драве или Леннокса–Гасто [25], а также высказывал вероятность того, что аутистическая симптоматика может быть преобладающим нарушением психических функций при «когнитивной эпилепсии» [26]. Существует гипотеза, согласно которой СЛК и АЭР входят в континуум наряду с такими синдромами, как ЭЭСМ, синдром псевдо-Леннокса, приобретенный эпилептический оперкулярный синдром, приобретенный эпилептический лобный синдром и т. д., под общим названием «нарушения, связанные с роландической эпилепсией» (rolandic epilepsy-related disorders) [35] или «когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы» [7].

Сохранение интереса медицинского сообщества к АЭР в рамках описанных концепций связано с возможностью как полного нивелирования аутистической симптоматики в тех случаях, когда эпилепсия является причиной аутизма [39], так и улучшения психических функций на фоне антиэпилептической терапии при когнитивной эпилептиформной дезинтеграции (КЭД) [7] аналогично с лечением при СЛК или ЭЭСМ. Действительно, эти состояния и АЭР на первый взгляд очень схожи, в каждом случае имеют место регресс психических функций и выявление ЭА при ЭЭГ. Но существует немало различий между АЭР и остальными состояниями из группы КЭД. Из них наиболее подробно описаны возраст, клиническая структура регресса (преимущественное вовлечение одной из психических функций) и локализация ЭА [27, 45]. Более значимыми и принципиальными отличиями являются зависимость прогноза от возраста регресса, индекс ЭА и перспективы лечения антиэпилептическими препаратами (АЭП). Важным отличием АЭР от СЛК и ЭЭСМ, которое может указывать на различный патогенез, является прогноз, связанный с возрастом дебюта. Возникновение АЭР на более поздних сроках связано с ухудшением прогноза по восстановлению психических функций [73], в то время как при СЛК и ЭЭСМ наоборот: чем позже дебют заболевания, тем лучше прогноз [21].

Облигатным признаком для СЛК и ЭЭСМ является паттерн продолженной пик-волновой ЭА в медленном сне (ПЭМС) [17], в то время как у детей с РАС вне зависимости от наличия или отсутствия регресса психических функций паттерн ПЭМС не выявляется или регистрируется в единичных случаях [15, 22, 47, 55]. В крупной клинической группе детей с РАС (средний возраст 5 лет 3 мес) при проведении суточного ЭЭГ-мониторинга СЭА была выявлена у 540 пациентов, при этом ни у одного пациента не было выявлено паттерна ПЭМС. Также не было выявлено разницы по частоте встречаемости АЭР в группах с СЭА и без ЭА (60,9 и 59,9 % соответственно) [22]. В исследовании G. Baird и соавт. из 39 детей с АЭР (в возрасте

от 1,5 до 4 лет) при выполнении ЭЭГ-мониторинга максимально близко к возрасту регресса (интервал между первыми признаками регресса и проведением ЭЭГ составлял от 1 до 3,5 мес) также ни в одном случае не было зарегистрировано паттерна ПЭМС [15]. Исследование крупной выборки пациентов с РАС выявило паттерн ПЭМС у 9 (2,6 %) детей, из них только у 3 пациентов был отмечен АЭР, и во всех случаях паттерн ПЭМС на ЭЭГ регистрировался существенно позже регресса [58]. При сравнении детей с изолированным речевым регрессом (1-я группа) и регрессом речи в сочетании с аутистическими проявлениями (2-я группа) были зарегистрированы существенные различия по данным ЭЭГ. В 1-й группе частота эпилепсии и СЭА была достоверно выше, чем во 2-й группе. Также дети 1-й группы отличались более поздним возрастом регресса. В группе с сочетанием регресса речи и аутизма не было ни одного пациента с паттерном ПЭМС, но дальнейшее катamnестическое наблюдение в 2 случаях выявило возникновение всех критериев СЛК (регресс речи наступил значительно позже развития аутизма – в 5,5 и 10 лет) [53]. Только в 1 исследовании указывается на высокую встречаемость паттерна ПЭМС у детей с АЭР – 23 %, однако при подробном анализе выясняется, что подавляющее большинство пациентов (6 из 7) с данным паттерном составили девочки с синдромом Ретта [49].

Интересное ретроспективное исследование было проведено в группе пациентов ( $n = 10$ ) с идиопатической эпилепсией, паттерном ПЭМС, выявляемым при ЭЭГ, и речевым/поведенческим регрессом (СЛК был исключен), с длительным наблюдением за динамикой психических функций и данными ЭЭГ. Интервал между первым приступом и первым ЭЭГ-мониторингом с включением сна составлял от 3 мес до 3,5 года (в среднем 10 мес), но у 7 из 10 пациентов интервал не превышал 6 мес. В 6 случаях паттерн ПЭМС был выявлен при первом ЭЭГ-мониторинге, что позволяло предположить его существование до первого обследования, но только у одного из этих пациентов регресс психических функций отмечен до появления первого приступа, что может указывать на влияние исключительно ЭА. Из 4 пациентов с появлением паттерна ПЭМС после его отсутствия по данным предыдущих ЭЭГ в 3 случаях регресс психических функций был верифицирован до появления паттерна ПЭМС (т.е. по данным следующих после регресса ЭЭГ паттерна ПЭМС не отмечено). Таким образом, из 10 пациентов только в 2 случаях можно предполагать преимущественное влияние на регресс психических функций межприступной ЭА, а не эпилептических приступов. Дополнительный анализ структуры регресса выявил, что преобладание нарушений поведения над когнитивными и речевыми нарушениями отмечено в 3 случаях. Среди них не было

тех 2 пациентов, у которых можно было бы предположить преобладающее влияние на регресс именно ЭА. После блокирования паттерна ПЭМС у 9 пациентов из 10 когнитивные нарушения были выражены больше, чем нарушения поведения, и преобладали явления лобного дизэкутивного синдрома. Диагноз РАС не соответствовал ни одному из пациентов, хотя в нескольких случаях присутствовали отдельные аутистические проявления [64].

Последнее, что кардинально отличает АЭР от эпилептических энцефалопатий с паттерном ПЭМС, – это ответ на терапию АЭП. Несколько исследований подтверждают снижение выраженности СЭА по данным ЭЭГ у пациентов с аутизмом [6, 22, 31]. При назначении вальпроатов 177 пациентам с аутизмом и СЭА положительная динамика по данным ЭЭГ отмечена в 63 % случаев (блокирование СЭА – в 46 % случаев, снижение ее индекса – в 17 %) [22], однако в этой работе не было никаких сведений об изначальном индексе ЭА, тяжести аутистической симптоматики и когнитивных нарушений, динамике клинических симптомов аутизма. На основании полученных данных авторы сделали предположение о возможности назначения АЭП с профилактической целью [22], однако данное предположение ставит много вопросов, которые до настоящего времени остаются без ответа. В каком возрасте и при каком уровне когнитивного развития целесообразно начинать подобную профилактику? Особенно с учетом того, что назначение АЭП у детей с аутизмом часто приводит к нежелательным побочным эффектам на всю симптоматику РАС (коммуникация, внимание, настроение, поведение) [33]. Например, у ребенка в возрасте 5 лет с коэффициентом интеллекта на уровне 70–85 при наличии СЭА с низким индексом назначение вальпроатов на длительный период может привести к ухудшению основных аутистических проявлений и, как следствие, к снижению когнитивных функций. В свою очередь, у детей с ранее установленным РАС риск развития эпилепсии достоверно повышается при наличии умственной отсталости [69], особенно у детей старше 10 лет [17, 36, 46].

Сведения о клинической эффективности назначения АЭП при СЭА у детей с аутизмом противоречивы. В единичных случаях описывается положительная клиническая динамика [2, 31, 75]. В исследовании К.В. Воронковой и соавт. достоверного уменьшения аутистической симптоматики не выявлено [1]. В исследовании Е.В. Малининой и соавт. у 30 % пациентов с СЭА по типу ДЭПД была выявлена положительная динамика данных ЭЭГ и клинических симптомов, однако еще у 30 % пациентов отмечено уменьшение клинических симптомов при сохранении выраженности СЭА по данным ЭЭГ [6]. В работе R.E. Frye и соавт. оценивалась эффективность АЭП у 18 пациентов

с СЭА и нарушениями развития. Важными критериями для назначения АЭП были мультирегиональные эпилептиформные разряды, выявляемые при ЭЭГ, а также отсутствие или недостаточная эффективность проводимых коррекционных занятий. Авторы не уточняют индекс ЭА и ни в одном случае не упоминают о паттерне ПЭМС. В результате у 81 % детей достигнуто существенное улучшение психических функций. Улучшение выявлено по произвольной шкале от 1 до 3 баллов (1 – без эффекта, 2 – незначительное улучшение, 3 – значительное улучшение) на основании коллегиального решения врача, психолога, воспитателя и родителя. Подобный учет клинического эффекта не обладает достаточной доказательностью, но исследование указывает на возможность существования узкой клинической группы детей с нарушением развития и СЭА, в которой применение АЭП эффективно. Однако и в данной группе улучшение чаще отмечалось у детей с нарушениями речи, когнитивных функций и синдромом дефицита внимания и гиперактивности (7 из 9 пациентов), нежели у детей с симптомами РАС (6 из 11 пациентов) [31]. Действительно, у детей с СЭА при нарушениях поведения и когнитивных функций, не связанных с РАС, часто отмечается улучшение при назначении АЭП [3].

Данные плацебоконтролируемых исследований [60] и результаты крупного опроса [33] не подтверждают клиническую эффективность АЭП при СЭА у детей с аутизмом, но указывают на возможное ухудшение аутистической симптоматики в результате побочных действий АЭП. По мнению R.E. Frye, данные результаты свидетельствуют о том, что терапевтическое окно для назначения АЭП при СЭА у детей с аутизмом значительно уже, чем у детей с эпилепсией или при других вариантах КЭД, и этот вопрос требует дальнейшего пристального изучения [32].

За последние 20 лет интерес к вопросу остается повышенным. Было проведено более 20 исследований, посвященных различным аспектам СЭА у детей с аутизмом, но вопрос влияния ЭА на аутистическую симптоматику и АЭР остается открытым [18]. Имеются сомнения в отношении симптоматического аутизма, но при идиопатических РАС ни эпилепсия, ни СЭА не являются причиной регресса, что признает и сам автор концепции АЭР [27, 67]. Анализ имеющихся в литературе клинических примеров АЭР или схожих состояний доказывает это мнение. В 6 клинических случаях из 7 ЭА была зарегистрирована существенно позже, чем АЭР [2, 4–6, 20, 31, 51], а паттерн ПЭМС (как облигатный признак КЭД) отмечен только в описании 2 случаев [2, 51]. В единственном клиническом случае с регистрацией ЭА до появления регресса отмечено, что аутистические симптомы выявлены в возрасте 18 мес, ЭА по данным ЭЭГ – в возрасте 24 мес, а регресс – в возрасте 4,5 года. В структуре регресса

преобладали речевые нарушения, что в совокупности с данными ЭЭГ и МЭГ позволило сделать вывод об атипичном начале СЛК [51]. В отдельных примерах у пациентов помимо ЭА присутствовали и эпилептические приступы, в том числе частые, что вносит еще большую путаницу в понятие АЭР [5, 6, 20].

Детального изучения и сравнения заслуживают 2 исследования с проведением МЭГ у пациентов с аутизмом: в одной работе были исследованы 50 детей с РАС при наличии АЭР [51], в другой – 36 пациентов с РАС без регресса психических функций [56]. Обе группы пациентов были схожи по возрасту (от 3 до 14 лет – в 1-м случае и от 2 до 16 лет – во 2-м) и этиологии (не были исключены эпилепсия и симптоматические причины для аутизма). В обеих работах исследования были проведены во сне с применением фармакологической седации. В 1-м исследовании ЭА была выявлена у 82 % детей, на основании этого авторы сделали вывод о возможной роли ЭА в развитии АЭР [51]. Следующее исследование в группе детей без регресса психических функций показало аналогичные результаты (ЭА выявлена у 86 % детей), что ставит под сомнение взаимосвязь между ЭА и АЭР [56]. В обоих исследованиях отмечено, что у большинства пациентов было выявлено более 1 фокуса ЭА и преобладала локализация в перисильвиарных областях, но зависимость локализации от возраста не анализировалась. При дополнительном анализе работы A. Muñoz-Yunta и соавт. выявляется, что наличие ЭА, а также ее индекс не были связаны с тяжестью аутизма, более того, даже прослеживается обратная тенденция (т.е. чем больше индекс ЭА, тем меньше тяжесть аутистической симптоматики). Среднее значение выраженности аутистической симптоматики по шкале CARS (Childhood Autism Rating Scale) при отсутствии ЭА – 36,8 балла, при наличии – 35,2. При индексе ЭА менее 1 диполя в минуту среднее значение по шкале CARS – 37,2 балла, при частоте более 1 диполя в минуту – 34,3 [56].

Все вышеперечисленное является причиной мнения отдельных специалистов о том, что проведение длительных ЭЭГ-мониторингов с включением сна как скринингового метода всем детям с аутизмом клинически нецелесообразно [63]. До настоящего времени не было ни одного проспективного исследования группы пациентов с выявлением СЭА непосредственно перед АЭР или во время него [16, 45]. Тем не менее единичные случаи положительного эффекта от проводимой антиэпилептической терапии и возможность развития СЛК у детей с аутистической симптоматикой [10, 51] не позволяют полностью исключить связь между ЭА и регрессом речи с аутистическими нарушениями.

Синдром АЭР, несмотря на более чем 20-летнюю историю своего существования, до настоящего

времени вызывает много дискуссий и сомнений. Интерес к нему, несомненно, подогревается примером профессионального признания СЛК после длительного периода недоверия и споров, что ярко подтвердилось на юбилейной, 50-й конференции в ноябре 2007 г., посвященной первому описанию синдрома [71]. В настоящее время известно уже несколько генов, ассоциированных с СЛК. Возможно, что редкость синдрома АЭР будет объяснена совокупностью генетических нарушений, примеры которых уже есть у детей с атипичным течением эпилептических энцефалопатий в сочетании с аутистическими нарушениями [12]. Развитие генетики и молекулярной биологии позволит ответить на вопрос сочетания КЭД с аутистическими проявлениями.

### Выводы

Большинство вопросов коморбидности аутизма и эпилепсии до настоящего времени остаются нерешенными, что обуславливает необходимость дальнейших научных исследований.

Недостаточно изучена проблема влияния получающей психофармакотерапии на риск развития эпилепсии у пациентов с РАС. Нет каких-либо достоверных сведений касательно всех препаратов, за исключением

единственного исследования о влиянии рisperидона на риск развития эпилепсии.

В результате исследования истории возникновения и доказательной базы такого синдрома, как АЭР, выявлено много «белых пятен» и субъективных умозаключений. Обнаружены существенные различия между АЭР у пациентов с СЭА и такими синдромами, как ЭЭСМ и приобретенная эпилептическая афазия (СЛК), что не позволяет рассматривать АЭР в рамках единого синдрома КЭД по причине отсутствия доказательной базы. До настоящего времени это объединение опирается на единичные клинические случаи, ни один из которых не доказывает появление продолженной ЭА во время медленного сна до выявления АЭР.

Также до настоящего времени не доказана роль ЭА в развитии аутистических нарушений. Назначение антиэпилептической терапии при СЭА у пациентов с аутистическими нарушениями в большинстве случаев или неэффективно, или менее эффективно, чем назначение нейролептиков, или приводит только к нежелательным эффектам. Вопрос назначения антиэпилептической терапии у пациентов с аутизмом остается дискуссионным и требует дальнейшего, более детального изучения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Холин А.А. и др. Эпилепсия и аутизм. Данные собственного исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2013;S1:19–23. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/epilepsiya-i-autizm-dannye-sobstvennogo-issledovaniya>. [Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Kholin A.A. et al. Epilepsy and autism. Own results. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2013;S1:19–23. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epilepsiya-i-autizm-dannye-sobstvennogo-issledovaniya>. (In Russ.)].
2. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс. *Вестник эпилептологии* 2012;1:3–11. [Glukhova L.Yu. Autistic epileptiform regression. *Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology* 2012;1:3–11. (In Russ.)].
3. Глухова Л.Ю. Клиническое значение эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. *Русский журнал детской неврологии* 2016;4(11):8–19. [Glukhova L.Yu. Clinical significance of epileptiform activity on electroencephalogram. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2016;4(11):8–19. (In Russ.)].
4. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс и его лечение. В кн.: *Расстройства спектра аутизма: медикаментозная и психолого-педагогическая помощь*. Под ред. А.П. Чуприкова, А.М. Хворовой. Львов: МС, 2014. С. 106–112. [Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu. Autistic epileptiform regression and its treatment. In: *Autism spectrum disorders: medical and psychological assistance*. Ed. by A.P. Chuprikov, A.M. Khvorova. Lviv: MS, 2014. Pp. 106–112. (In Russ.)].
5. Кирилова Л.Г., Ткачук Л.И., Мирошников А.А. и др. Диагностика когнитивной эпилептиформной дезинтеграции с расстройствами аутистического спектра у детей раннего возраста. *Перинатология и педиатрия* 2016;2(66):106–11. [Kirilova L.G., Tkachuk L.I., Miroshnikov A.A. et al. Diagnosis of cognitive epileptiform disintegration with autism spectrum disorders in young children. *Perinatologiya i pediatriya = Perinatology and Pediatrics* 2016;2(66):106–11. (In Russ.)].
6. 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., Zaboziava I.V., Sablina T.N., Sedinkin A.A. Autism, epilepsy, and epileptiform activity. *Psikhiatriya = Psychiatry* 2013;4(60):11–15. (In Russ.)].
7. 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: ArtService Ltd, 2011. Pp. 390–424. (In Russ.)].
8. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность. В кн.: *Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики*. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, Л.Ю. Глуховой. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 277–288. [Mukhin K.Yu. Benign epileptiform discharges of childhood and their specificity. In: *Epilepsy: atlas of electroclinical diagnostics*. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, L.Yu. Glukhova. Moscow: Alvares Publishing, 2004. Pp. 277–288. (In Russ.)].

9. Ноговицын В.Ю. Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм доброкачественных эпилептиформных нарушений детства. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 121 с. [Nogovitsyn V.Yu. Clinical and electroencephalographic polymorphism of benign epileptiform discharges of childhood. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2006. 121 p. (In Russ.)].
10. 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.
11. Aldenkamp A.P., Overweg-Plandsoen W.C., Arends J. An open, nonrandomized clinical comparative study evaluating the effect of epilepsy on learning. *J Child Neurol* 1999;14(12):795–800. PMID: 10614566. DOI: 10.1177/088307389901401205.
12. Allen N.M., Conroy J., Deonna T. et al. Atypical benign partial epilepsy of childhood with acquired neurocognitive, lexical semantic, and autistic spectrum disorder. *Epilepsy Behav Case Rep* 2016;6:42–8. PMID: 27504264. DOI: 10.1016/j.ebcr.2016.04.003.
13. Arkilo D., Devinsky O., Mudigoudar B. et al. Electroencephalographic patterns during sleep in children with chromosome 15q11.2–13.1 duplications (Dup15q). *Epilepsy Behav* 2016;57(Pt A):133–6. PMID: 26949155. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.02.010.
14. Baio J. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Surveill Summ* 2014;63(1):21. PMID: 24670961.
15. 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.
16. Besag F.M. Epilepsy in patients with autism links, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1–10. DOI: 10.2147/NDT.S120509.
17. 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.
18. Boutros N.N., Lajiness-O'Neill R., Zillgitt A et al. EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatric Electrophysiol* 2015;1:3. DOI: 10.1186/s40810-014-0001-5.
19. Braeutigam S. Magnetoencephalography: fundamentals and established and emerging clinical applications in radiology. *ISRN Radiology* 2013;2013:529463. DOI: 10.5402/2013/529463.
20. Canitano R., Zappella M. Autistic epileptiform regression. *Funct Neurol* 2006;21(2):97–101. PMID: 16796825.
21. Caplan R., Gillberg C., Dunn D.W., Spence S.J. Psychiatric disorders in children. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2<sup>nd</sup> edn. Eds.: Engel J., Pedley T.A. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pp. 2185–2186.
22. 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;8:267–71.
23. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1985): proposal for revised classification of the epilepsies and the epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;26:268–78.
24. Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau–Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991;8:288–98.
25. Deonna T., Roulet-Perez E. Cognitive and behavioural disorders of epileptic origin in children. *Clinics in developmental medicine* No. 168. Mac Keith Press Cambridge Univ Press, 2005. P. 12.
26. Deonna T., Roulet-Perez E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(2):79–82.
27. Deonna T., Roulet-Perez E. Epilepsy and autistic disorders. In: *The neuropsychiatry of epilepsy*. Eds.: Trimble M., Schmitz B. 2<sup>nd</sup> edn. Cambridge University Press, 2011. Pp. 24–38.
28. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5<sup>th</sup> edn. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
29. Doose H. *EEG in Childhood Epilepsy*. London: John Libbey Eurotext, 2003. Pp. 72–80.
30. Elsayed R.M., Sayyah H.E. Subclinical epileptiform dysfunction in children with idiopathic autism. *J Am Sci* 2012;8(8):398–401.
31. Frye R.E., Butler I., Strickland D. et al. Electroencephalogram discharges in atypical cognitive development. *J Child Neurol* 2010;25:556–66.
32. Frye R.E. Prevalence, significance and clinical characteristics of seizures, epilepsy and subclinical electrical activity in autism. *N A J Med Sci* 2015;8(3):113–22.
33. Frye R.E., Sreenivasula S., Adams J.B. Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: an on-line survey. *BMC Pediatrics* 2011;11:37. PMID: 21592359. DOI: 10.1186/1471-2431-11-37.
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.
35. Gobbi G., Boni A., Filippini M. Rolandic epilepsy and related syndromes: a spectrum? *Epilepsia* 2002;43(8):32.
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. *Neurol Int* 2010;2(1):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.
39. Helt M., Kelley E., Kinsbourne M. et al. Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsych Rev* 2008;18(4):339–66. PMID: 19009353. DOI: 10.1007/s11065-008-9075-9.
40. Holzhausen S.P., Guerreiro M.M., Baccin C.E., Montenegro M.A. Use of risperidone in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):412–6. PMID: 17382594. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.02.005.
41. Hrdlicka M. EEG Abnormalities in autism: what is the significance? *Autism* 2012;2:e111.
42. Hrdlicka M., Komarek V., Propper L. et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13(4):209–13. PMID: 15365890. DOI: 10.1007/s00787-004-0353-7.
43. Interactive Autism Network (IAN). 2014. Retrieved August 2014. Available at: [http://iancommunity.org/cs/ian\\_research\\_questions/child\\_with\\_asd\\_seizures](http://iancommunity.org/cs/ian_research_questions/child_with_asd_seizures).
44. Jayakar P.B., Seshia S.S. Electrical status epilepticus during slow-wave sleep: a review. *J Clin Neurophysiol* 1991;8(3):299–311. PMID: 1918335.
45. Jeste S.S., Tuchman R. Autism spectrum disorder and epilepsy: two sides of the same coin? *J Clin Neurol* 2015;30(14):1963–71. PMID: 26374786. DOI: 10.1177/0883073815601501.
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. 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.



48. Kim Y.S., Fombonne E., Koh Y.J. et al. A comparison of DSM-IV pervasive developmental disorder and DSM-5 autism spectrum disorder prevalence in an epidemiologic sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(5):500–8. PMID: 24745950. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.12.021.
49. Lee H., Kang H.C., Kim S.W. et al. Characteristics of late-onset epilepsy and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *Korean J Pediatr* 2011;54(1):22–8. PMID: 21359057. DOI: 10.3345/kjp.2011.54.1.22.
50. 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.
51. Lewine J.D., Andrews R., Chez M. et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics* 1999;104(3 Pt 1):405–18. PMID: 10469763.
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.
53. McVicar K.A., Ballaban-Gil K., Rapin I. et al. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology* 2005;65(1):129–31. PMID: 16009899. DOI: 10.1212/01.wnl.0000167193.53817.0f.
54. Millichap J.J., Stack C.V., Millichap J.G. Frequency of epileptiform discharges in the sleep-deprived electroencephalogram in children evaluated for attention-deficit disorders. *J Child Neurol* 2011;26(1):6–11. PMID: 20716706. DOI: 10.1177/0883073810371228.
55. Mulligan C.K., Trauner D.A. Incidence and behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2014;44(2):452–8. PMID: 23872941. DOI: 10.1007/s10803-013-1888-6.
56. Muñoz-Yunta A., Ortiz T., Palau-Baduell M. et al. Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. *Clin Neurophysiol* 2008;119(3):626–34. PMID: 18164240. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.11.007.
57. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(7):453–8.
58. Parmeggiani A., Barcia G., Posar A. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2010;32(9):783–9.
59. Politi K., Kivity S., Goldberg-Stern H. et al. Selective mutism and abnormal electroencephalography (EEG) tracings. *J Child Neurol* 2011;26(11):1377–82. PMID: 21596703. DOI: 10.1177/0883073811406731.
60. Ronen G.M., Richards J.E., Cunningham C. et al. Can sodium valproate improve learning in children with epileptiform bursts but without clinical seizures? *Dev Med Child Neurol* 2000;42(11):751–5. PMID: 11104347.
61. Rutter M., Lockyer L. A five to fifteen follow-up study of infantile psychosis. I. Description of sample. *Br J Psychiatry* 1967;113(504):1169–82. PMID: 6075451.
62. Sassower K.C. Sleep EEG, epilepsy and polysomnogram in autism and autism variants: highlights of 2016 “Autism: challenges and solutions” International Conference in Moscow. *J Autism Epilepsy* 2016;1(1):1002.
63. Scheffer I.E., Parry-Fielder B., Mullen S.A., Saunders K. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology* 2006;67(8):1527. PMID: 17060605. DOI: 10.1212/01.wnl.0000248099.14144.c3.
64. Seegmüller C., Deonna T., Dubois C.M. et al. Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2012;53(6):1067–76. PMID: 22524856. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03465.x.
65. Small J.G. EEG and neurophysiological studies of early infantile autism. *Biol Psychiatry* 1975;10(4):385–97. PMID: 169919.
66. Thomas S., Hovinga M.E., Rai D., Lee B.K. Brief report: prevalence of co-occurring epilepsy and autism spectrum disorder: The U.S. National Survey of Children’s Health 2011–2012. *J Autism Dev Disord* 2017;47(1):224–9. PMID: 27752862. DOI: 10.1007/s10803-016-2938-7.
67. Tuchman R.F. CSWS-related autistic regression versus autistic regression without CSWS. *Epilepsia* 2009;50(suppl 7):18–20. PMID: 19682044. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02212.x.
68. Tuchman R.F. The epileptic aphasias. *Semin Pediatr Neurol* 1997;4(2):93–102.
69. Tuchman R.F. What is the relationship between autism spectrum disorders and epilepsy? *Semin Pediatr Neurol* 2017;24(4):292–300.
70. Tuchman R.F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997;99(4):560–6.
71. Van Bogaert P., Paquier P.F. Landau–Kleffner syndrome: 50 years after. *Epilepsia* 2009;50(7):1–2.
72. 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):e67797. PMID: 23861807. DOI: 10.1371/journal.pone.0067797.
73. Volkmar F.R., Cohen D. Disintegrative disorder of “lateonset” autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:717–24.
74. 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.
75. 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.