

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №3

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@igbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

СВЯЗЬ ЭПИЛЕПСИИ И РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Маслова Н. Н., Скоробогатова В. А., Юрьева Н. В., Маслов Н. Е.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

Резюме

Роль эпилепсии в развитии расстройств аутистического спектра (РАС) не до конца изучена, но эпилепсия детского возраста часто выявляется у пациентов с ранним детским аутизмом и может прогрессировать в дальнейшем. Одновременное наличие двух заболеваний у ребенка изменяет клиническую картину и требует особых подходов к лечению. Дискутабельными остаются этиология аутизма и его возможные связи с эпилепсией и другими патологическими состояниями. В статье представлен обзор и обобщены результаты недавних исследований по данной проблеме.

Ключевые слова

Расстройства аутистического спектра, эпилепсия, генетические заболевания, ЭЭГ, туберозный склероз.

Статья поступила: 04.08.2017 г.; в доработанном виде: 29.09.2017 г.; принята к печати: 05.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Маслова Н. Н., Скоробогатова В. А., Юрьева Н. В., Маслов Н. Е. Связь эпилепсии и расстройств аутистического спектра. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 54-63. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.054-063.

CONNECTION BETWEEN EPILEPSY AND AUTISM SPECTRUM DISORDER

Maslova N. N., Skorobogatova V. A., Yur'eva N. V., Maslov N. E.

FSBEI HE "Smolensk State Medical University" of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk

Summary

The role of epilepsy in developing autism spectrum disorders (ASD) is not well understood. According to some reports, epilepsy of early childhood is often found in patients with autism of early childhood. In such children, epilepsy can progress at later periods, while the presence of both disorders in one child has a specific clinical pattern and requires specific treatment. The question whether suppression of epileptic discharges on the EEG could lead to cognitive improvement in children with ASD remains open. Likewise, the etiology of autism and its possible links to epilepsy and other pediatric disorders need more research. Here we present an overview of recent clinical studies on the proposed connection between epilepsy and ASD.

Key words

Autism spectrum disorders, epilepsy, genetic diseases, EEG, tuberous sclerosis.

Received: 04.08.2017; in the revised form: 29.09.2017; accepted: 05.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Maslova N.N., Skorobogatova V.A., Yur'eva N.V., Maslov N.E. Connection between epilepsy and autism spectrum disorder. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (3): 54-63 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.054-063.

Corresponding author

Address: ul. Krupskoy, 28, Smolensk, Russia, 214019.

E-mail address: maslovasm@yahoo.com (Maslova N.N.).

Введение

Проблема аутизма является, несомненно, актуальной для современного общества. Расстройства аутистического спектра – это этиологически и клинически гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний, патофизиология которых до конца не изучена. Заболевание характеризуется нарушением социального взаимодействия и стереотипными формами поведения. Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 5, DSM-5), интеллектуальная неполноценность и аутизм часто являются коморбидными состояниями, но при аутизме социальные навыки резко не соответствуют общему уровню развития ребенка. Нарушения социального взаимодействия проявляются в дефиците социально-эмоциональной взаимности (в частности, невозможность поддерживать разговор и соотносить свое поведение с общепринятыми социальными нормами), невербальном коммуникативном дефиците (не связанная с происходящим речь, невозможность зрительного контакта, бедность мимики), дефиците развития, понимания и поддержания отношений с другими людьми. Следует отметить, что степень выраженности этих нарушений различна для разных форм аутизма и определяет тяжесть заболевания наряду со стереотипными формами поведения [1].

Степень выраженности неврологических расстройств зависит от формы заболевания и чаще проявляется диспраксией – нарушением последовательности координированных движений. В результате страдают мелкая моторика, пространственные представления ребенка, равновесие. При корковой атаксии формируется шаткая походка.

Целью настоящего обзора современных научных исследований является изучение возможной генетической, патогенетической и клинической связей между эпилепсией и расстройствами аутистического спектра.

Современный взгляд на этиологию и патогенез аутизма

Взгляды на этиологию аутизма неоднозначны, но основную роль, видимо, играет генетическая предрасположенность. Расстройства аутистического спектра часто выявляются как в самостоятельной форме, так и при других генетических заболеваниях

(синдром Дауна, синдром ломкой X-хромосомы). Большое значение в развитии аутизма играют органическое поражение мозга, травмы различного генеза, нарушения закладки и созревания мозговых структур в ходе эмбриогенеза [2,3].

Так, в 2016 г. в Кембриджском университете на предварительном нейрорадиологическом обследовании взрослых мужчин с генетическим синдромом, вызванным сцепленной с X-хромосомой мутацией в гене ZDHC9, ассоциированной с аутизмом и эпилепсией, уже были выявлены гипоплазия мозолистого тела и уменьшенный объем субкортикальных структур – таламуса и стриатума, что, вероятно, может свидетельствовать о нарушении созревания мозга у обследуемых в эмбриогенезе [4].

В группу входили семеро взрослых мужчин (средний возраст – 29 лет) с легкой степенью умственной отсталости (IQ составлял от 50 до 73) и диагностированным расстройством аутистического спектра, у пяти из которых также наблюдалась развернутая клиническая картина эпилепсии с явно выраженными электрофизиологическими изменениями на ЭЭГ. В продолжение исследования использовались различные методы нейровизуализации (МРТ, МРТ-трактография) для уточнения специфики нейроанатомии обследуемых. В результате были обнаружены билатеральные истончения коры в области височного стыка, теменной доли, нижней лобной доли, а также микроструктурные нарушения целостности кортикальных, субкортико-кортикальных и межполушарных белых проекционных волокон, не наблюдаемые в контрольной группе здоровых обследуемых. Примечательно, что большое количество испытуемых страдали в детстве роландической эпилепсией (РЕ).

Предыдущие исследования пациентов с РЕ и попытки выяснить возможную связь с языковыми и когнитивными расстройствами выявили уменьшенную толщину коры в зонах мозга, граничащих с Sylvian бороздой, отделяющей лобную и теменную доли от височной, а также изменения белого вещества в теменной и височной долях. Однако точной связи с когнитивными расстройствами ввиду этиологической гетерогенности РЕ установлено не было [4].

Важность методов нейровизуализации в постановке диагноза РАС подтверждает исследование, проведенное в университете Северной Каролины в 2017 г. Ранее считалось, что диагноз РАС можно по-

ставить не ранее 2-3 лет, когда у ребенка появляется явная клиническая симптоматика заболевания. Но в ходе анализа результатов МРТ-сканирования 106 младенцев в 6 и 12 мес. жизни с семейным риском развития РАС было выявлено увеличение кортикальной поверхности мозга, предшествующее увеличению объема мозга. На последующих МРТ-снимках тех же детей, сделанных в возрасте одного года и двух лет, определялось увеличение объема мозга, предшествовавшее развитию аутистической симптоматики, манифестировавшей к двум годам. Следует отметить, что клиническая тяжесть аутизма находилась в прямой зависимости от степени морфологических изменений, выявленных на МРТ [5].

Лекарственные средства как возможные факторы риска развития аутизма

Несмотря на то, что ведущую роль в патогенезе аутизма играет генетическая предрасположенность, внешние факторы, вероятно, также увеличивают риск развития аутизма. К одним из них можно отнести прием противосудорожных препаратов (ПЭП). Датские ученые J. Christensen с соавт. в своем когортном исследовании 2013 г. установили, что прием вальпроатов беременными женщинами резко повышает риск рождения ребенка с РАС [6]. Исследование было одобрено Датским региональным этическим комитетом. В нем анализировались клинические случаи детей, рожденных между 1996 и 2013 гг., чьи матери лечились вальпроатами во время беременности. Для сравнения определялся риск развития РАС у детей женщин, принимавших во время беременности другие распространенные антиэпилептические препараты: клоназепам, карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин. Для каждого препарата была высчитана определенная ежедневная доза (англ. – DDD – предполагаемая средняя поддерживающая доза препарата за день). Основываясь на DDD, прогнозируемая ежедневная доза приема препарата была разделена на две группы: высокую (>50% DDD) и низкую (≤50% DDD). Задачей исследования было выявить, связан ли повышенный риск развития РАС непосредственно с приемом беременными женщинами вальпроатной кислоты и ее тератогенным воздействием на мозг ребенка, или на него повлияло наличие эпилепсии у матери [6].

В ходе исследования доказано, что дети женщин, принимавших вальпроаты во время беременности, имели повышенный риск развития РАС по сравнению с детьми женщин, которые прекратили прием вальпроатов как минимум за 30 дней до наступления беременности или не лечившиеся вообще. Данные совпали с результатами предыдущих исследований на эту тему [7-9]. Несмотря на то, что абсолютный риск рождения ребенка с аутизмом не превышал 5%, даже незначительное его повышение играет существенную роль для здоровья ребенка, так как РАС относится к заболеваниям, не поддающимся излече-

нию, серьезно влияющим как на качество жизни самого ребенка, так и членов его семьи. Это следует учитывать при назначении ПЭП беременным и всем женщинам фертильного возраста еще и потому, что вальпроаты рекомендуются при мигренях и биполярном расстройстве [10].

Монотерапия карбамазепином, ламотриджином, окскарбазепином и клоназепамом не ассоциировалась с развитием РАС у детей. Возможно, тератогенное действие вальпроатов на развивающийся мозг ребенка связано с угнетением или изменением функции нейротрансмиттеров, принимающих участие в дифференцировке и миграции нервных клеток, нейрональном апоптозе, синаптической пластичности, истощением запасов фолиевой кислоты, ингибированием ферментов диацетилаз гистонов и развитием оксидативного стресса [8,11-13].

Однако не только антиконвульсанты с не изученным до конца спектром воздействия на нейроны могут оказывать негативное влияние на закладку мозговых структур. Фолиевая кислота традиционно рассматривается как безопасный препарат, который снижает риск развития дефектов дифференцировки нервной трубки. Рекомендуется к приему беременным женщинам с 1980-х гг., так как способствует нормальному развитию мозга ребенка и формированию интегративных связей между различными отделами мозга, чего не происходит у детей с РАС. Истощение запасов фолиевой кислоты рассматривается многими учеными как патогенетический фактор, приводящий к нарушению связей между нейронами мозга и нарушению синаптической пластичности [14,15].

Парадоксально то, что согласно исследованию 2016 г., которое проводилось на базе школы Блумберг университета Джонса Хопкинса, избыточный прием фолиевой кислоты беременными женщинами способствует развитию у детей аутизма [16]. Исследователи пришли к выводу, что если у женщин уровень фолиевой кислоты в крови сразу после родов превышал норму в 4 раза, риск развития РАС у ребенка повышается вдвое. В исследовании принимали участие 1391 женщины, родившие между 1998 и 2013 гг., и их дети, которым был поставлен диагноз РАС. Все пары «мать – ребенок» наблюдались в течение нескольких лет, в ходе чего у каждой десятой женщины в крови был выявлен повышенный уровень витамина В9 (фолиевой кислоты), соответствовавший 59 нмоль/л и более при норме ВОЗ до 45,3 нмоль/л. Столь сильное повышение уровня фолиевой кислоты в крови беременных женщин, вероятно, свидетельствует о том, что женщины также принимали продукты, обогащенные фолиевой кислотой, или же имели генетическую предрасположенность к накоплению фолиевой кислоты, как предполагают исследователи [16].

Несмотря на это, авторы утверждают, что адекватный потребностям организма прием фолиевой кислоты необходим для нормального развития мозга

ребенка. Однако у этих же женщин определялся повышенный уровень витамина В12 (более чем 600 пмоль/л при неизвестной норме), указывавший на прием поливитаминов. Большинство обследованных подтвердили, что принимали поливитаминовые препараты во время беременности.

Следовательно, необходимо акцентировать внимание врачей на правильном подборе дозировки не только препаратов фолиевой кислоты, но также витамина В12 и поливитаминов, несмотря на то, что у ВОЗ нет четких рекомендаций по их дозированию.

Этиологическая связь эпилепсии, аутизма и туберозного склероза

Существует определенная связь между эпилепсией, аутизмом и патологией височной доли. Эту связь подтверждает развитие эпилепсии и формирование аутистического фенотипа у детей с хроническим генетическим мультисистемным заболеванием – туберозным склерозом (ТС), характеризующимся множественным ростом доброкачественных опухолей (туберсов) в головном мозге. Эпилепсия развивается у 90% пациентов с туберозным склерозом, а РАС диагностируют у 61% [16,17]. Авторы исследования, проводимого на базе университета Джонса Хопкинса в 2015 г., приводят результаты обследования трех пациентов с ТС, чтобы проиллюстрировать специфику течения РАС и эпилепсии у этих больных [14].

У пациента 1 – мальчика семи лет – была диагностирована задержка речи в возрасте двух лет. Генетическое обследование установило мутацию сдвига рамки считывания в гене TSC1. К трем годам жизни у него были диагностированы фокальные судорожные приступы, а позже – генерализованные тонико-клонические приступы, которые купировались леветирацетамом. Окскарбазепин был добавлен в качестве терапии в том же году ввиду увеличения частоты судорог. Результатом терапии стало отсутствие приступов на протяжении четырех лет. В три года мальчику был выставлен диагноз аутизм и расстройство экспрессивной речи. На момент обследования он не говорил, но общий уровень интеллекта и навыки решения практических задач, не связанных с речью, оценивались как «ниже среднего», адаптация к окружающим условиям была на среднем уровне. Пациент 1 демонстрировал агрессивное поведение по отношению к членам семьи, часто пытался их ударить.

Пациент 2 – мальчик 13 лет с клинически выраженным туберозным склерозом без генетического подтверждения диагноза. В два года на ЭЭГ была обнаружена эпилептиформная активность. По данным МРТ, в коре были выявлены множественные туберсы. В качестве монотерапии назначен фенобарбитал, но в четыре года на фоне учащения приступов был добавлен ламотриджин. С шести лет у пациента не наблюдалось приступов эпилепсии. Диагноз «РАС и тревожное расстройство» выставлен в возрасте девяти лет. На момент обследования пациент 2 во-

обще не говорил, общий уровень его интеллекта находился на умеренно низком уровне. При этом пациент 2 особенно отставал в речевом развитии, имея чрезвычайно низкий уровень речевых навыков.

Пациент 3 – молодой мужчина 18 лет с диагнозом туберозный склероз, установленным в возрасте 2 мес. на основании субэпендимальных узлов в головном мозге и рабдомиомы сердца. В течение двух месяцев диагноз был окончательно подтвержден при установлении мутации в гене TSC1. Первые эпилептические приступы были зарегистрированы в 6 мес. Лечение вигабатрином успешно проводилось в течение 12 мес. до момента перехода простых фокальных приступов в сложные фокальные, которые купировались карбамазепином до 14 лет, когда была назначена комбинированная монотерапия ламотриджином и окскарбазепином с целью купирования ночных приступов. В три года выставлен диагноз синдром гиперактивности и дефицита внимания. У пациента 3 отмечаются средние показатели когнитивного развития [14].

Анализируя результаты обследования троих пациентов, авторы отмечают основные общие черты, присущие течению РАС у пациентов с ТС: типичное когнитивное развитие, сочетающееся с отставанием в речевом развитии, вплоть до полной неспособности к вербальному общению (у пациентов 1 и 2), тревожные расстройства. По данным нейровизуализации, кортикальные туберсы, нарушающие целостность волокон белого вещества, обуславливают развитие наблюдаемого фенотипа [15]. На отставание детей с туберозным склерозом в когнитивном развитии, как показали различные исследования, влияют тип судорог и их продолжительность [15,18].

Так, у пациента 3 с фокальными приступами отмечаются средние показатели когнитивного развития со средней же способностью к обучению при сохраненной речевой функции. У пациента 1 с генерализованными тонико-клоническими приступами показатели когнитивного развития ниже среднего отмечаются немотивированные приступы агрессии, полностью утрачена способность к вербальному общению. У детей с нормальным интеллектуальным развитием при появлении первых приступов судорог в раннем детском возрасте, как правило, развивалась когнитивная неполноценность при отсутствии своевременного купирования этих приступов [19]. В данном исследовании ранний контроль над эпилептическими приступами был достигнут у всех троих пациентов, что, возможно, и обусловило их удовлетворительное когнитивное развитие.

ЭЭГ-исследования у детей с расстройствами аутистического спектра

Первые электроэнцефалографические исследования детей с аутизмом проводились в 1964 г., и сразу же были выявлены определенные эпилептиформные изменения. В исследовании 2012 г. на базе

Второй медицинской школы г. Праги установлено, что приоритет в диагностике электрофизиологических аномалий у детей принадлежит регистрации ЭЭГ сна, тогда как ЭЭГ бодрствования не всегда отражает наличие изменений. ЭЭГ сна также используется для дифференциальной диагностики между РАС и синдромом Ландау-Клеффнера – приобретенной эпилептической афазией с прогрессирующей потерей речи. В исследовании принимали участие дети с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ как с аутистическим регрессом, так и без него. Зависимости между патологической активностью на ЭЭГ и аутистическим регрессом выявлено не было [20].

Такие же результаты получены и в ходе исследования, проведенного в университете Майами в 2010 г., когда не было выявлено четкой взаимосвязи между аутистическим регрессом и эпилепсией или эпилептиформными аномалиями на ЭЭГ, которые определялись у 60% исследуемых с РАС. Однако данное исследование показало, что судороги чаще выявлялись у детей с аутистическим регрессом, наступившим после трехлетнего возраста, что не совсем типично для РАС. У детей с изолированным регрессом речи без выраженного аутистического регресса наблюдались признаки эпилептической активности на ЭЭГ. У них же отмечался электрический эпилептический статус медленного сна, который часто встречается при синдроме Ландау-Клеффнера, и отмечалась тенденция к фокальным приступам. Исследователи предполагают, что дифференциальная диагностика РАС и синдрома Ландау-Клеффнера должна основываться на более раннем манифестировании расстройства экспрессивной речи в случае РАС (как правило, всегда до трех лет), а также изолированном регрессе речевого развития (вербальной агнозии) и преимущественном обнаружении эпилептиформных аномалий на ЭЭГ сна (электрический эпилептический статус медленного сна) у детей с синдромом Ландау-Клеффнера [21].

Однако, как показывают отечественные исследования, эпилептиформные изменения на ЭЭГ как при РАС, так и при синдроме Ландау-Клеффнера, как правило, схожи и носят характер доброкачественных эпилептиформных изменений. На ЭЭГ при обоих заболеваниях могут регистрироваться комплексы острая-медленная волна. По результатам магнитной энцефалографии (МЭГ) эпилептиформная активность при синдроме Ландау-Клеффнера выявлялась в интра/пересильвиарной области, тогда как при РАС эпилептиформная активность в 75% случаев выходила за пределы этой области. Следовательно, ЭЭГ не является специфичным методом диагностики, и в данном случае лучше полагаться на МЭГ [22,23].

Абсансная эпилепсия (АЭ) была выбрана для исследования, проводившегося на базе Бостонской детской больницы в 2016 г., так как для РАС не характерны какие-либо определенные формы эпилепсии, а АЭ достаточно тяжело диагностируется при аутизм-

ме ввиду кратковременности приступов и отсутствия выраженного моторного компонента [24].

Детская абсансная эпилепсия – это разновидность генерализованной идиопатической эпилепсии, как правило, без выраженного моторного компонента, характеризующаяся внезапной утратой сознания длительностью не более 30 сек. Ввиду отсутствия клинической симптоматики судорог при данной форме эпилепсии диагностика часто бывает затруднена, и временные выключения сознания могут интерпретироваться как проявления синдрома гиперактивности и дефицита внимания. У детей с РАС клиническая картина абсансов часто может не замечаться на фоне общей симптоматики заболевания.

В обследовании принимали участие четыре группы пациентов: с типичными абсансами в анамнезе; пациенты, направленные на ЭЭГ по причинам, не связанным с эпилепсией (контрольная группа 1); пациенты детского возраста с диагнозом РАС, подтвержденным клинически; пациенты детского возраста без отклонений в нейропсихическом развитии (контрольная группа 2) [24].

Использовалась следующая методика: фрагменты ЭЭГ каждой группы обследуемых длительностью не менее 6000 эпох были обработаны на компьютере с помощью крупнозернистой технологии (Costa с соавт., 2005). Метод рекуррентного количественного анализа (RQA) применяли для создания кривой ЭЭГ от каждой группы обследуемых с вычислением индекса сложности (прогнозируемости) и нелинейных показателей: детерменизма, ламинарности, энтропии, максимальной длины линий (L_{max}), времени захвата (ТТ) и др. показателей [24,25].

По результатам обследования установлено, что показатели группы пациентов с абсансами отличались от показателей контрольной группы 1 по всем нелинейным RQA-показателям, в т.ч. по L_{max} и ТТ, во всех отведениях. Следует отметить, что интериктальная ЭЭГ не регистрировала эпилептиформной активности. У пациентов с РАС изменения были идентичны, но при этом более узко локализованы: снижение нелинейных показателей отмечалось в отведениях О1-О2 (затылочные), Т7 (левое височное) и Fp1-Fp2 (орбитофронтальные), в центральных же отведениях показатели были выше, чем у группы обследуемых с абсансами.

Таким образом, существенные различия между ЭЭГ пациентов с абсансами и РАС заключались только в степени снижения L_{max} в центральных и теменных отведениях: у обследуемых с АЭ значения L_{max} в центральных (Fz, Cz, Pz, C3, C4) и теменных (P3-P4) отведениях были ниже, чем у обследуемых с РАС. В то же время в ключевых отведениях (Fp1, Fp2, Т7, P8, О1, О2) показатели пациентов с РАС все же ниже, чем у обследуемых из контрольной группы 2, но при этом выше, чем у обследуемых из АЭ-группы. Следовательно, эпилептиформная активность при РАС выражена меньше, чем при АЭ, так как более вы-

сокая степень снижения показателя L_{max} свидетельствует о большей динамической неустойчивости системы и ее склонности к генерации эпилептиформных разрядов. Нелинейный анализ интериктальной ЭЭГ пациентов с абсансной эпилепсией также указывает на то, что мозг человека с эпилепсией отличается от мозга здорового человека даже вне приступов, а на интериктальной ЭЭГ можно заметить фазу трансформации, предшествующую возникновению эпилептиформной активности [26].

Определенный интерес представляет генетическое исследование, проводившееся на базе университета Бари (Италия) [27]. В исследовании принимали участие единокровные члены семьи, некоторые из которой имели мутацию (делецию), связанную с кодирующим участком гена CNTNAP2, который отвечает за транскрипцию белка, принимающего участие в межсинаптической передаче.

У наблюдаемых сестер (пациентка 1 и пациентка 2) были диагностированы PAC, эпилепсия и нарушения речи. До трех лет пациентка 1 и до полутора лет пациентка 2 имели нормальное психомоторное развитие, однако позже у них диагностировались комплексные фокальные приступы и характерная раскачивающаяся походка (формирование определенного моторного стереотипа). С течением времени судороги становились все более частыми, к ним присоединились дополнительные симптомы: дыхание с хрипами, потеря сознания, иногда – генерализованные тонико-клонические приступы с падением на пол. У пациентки 1 судороги полностью купировались карбамазепином (КМЗ) – 1000 мг/сут. Однако у пациентки 2 лечение КМЗ не привело к длительному улучшению состояния, снизить частоту приступов удалось временно. В дальнейшем оказалось, что пациентка не отвечает на терапию другими антиконвульсантами (вальпроат, ламотриджин, фенобарбитал, вигабатрин, топирамат), приступы лишь урежались. У пациентки 1 была зарегистрирована ЭЭГ с нарушениями фоновой активности мозга без эпилептиформных аномалий. У пациентки же 2, наоборот, на ЭЭГ фиксировались вспышки тета-активности – впервые эти изменения были выявлены в 1 год и 8 мес. Во время сна вспышки тета-активности в основном регистрировались в области левого полушария в средней височной извилине. В 4 года пациентке проводилась еще одна ЭЭГ: в этот раз регистрировалась хорошо организованная фоновая активность с вспышками медленных волн (4-5 Гц), которым иногда предшествовали малые по амплитуде спайки в правых височных отведениях. В 14 лет у пациентки 2 были записаны две ЭЭГ сна с диффузными эпилептиформными изменениями в передних билатеральных отведениях. МРТ-сканирование пациентки 1 не зарегистрировало морфологических аномалий. Напротив, у пациентки 2 определялись гипоплазия червя мозжечка и его полушарий. У обеих пациенток диагностированы интеллектуальные расстройства

по шкале Векслера, а также расстройства аутистического спектра (DSM-5) [28].

Во всех случаях PAC, обусловленного мутацией в гене CNTNAP2, у членов семьи были выявлены серьезные интеллектуальные нарушения с ранним развитием судорог (13-36 мес.) и последующее прогрессирование речевых и поведенческих расстройств. У большинства пациентов были выявлены судороги, с трудом поддающиеся медикаментозному лечению. Не совсем ясно, являются ли нарушения речи и интеллектуального развития прямым следствием генетической мутации или же вторичным последствием симптоматической эпилепсии. Например, у одного из пациентов не было проблем с восприятием речи до того, как были зарегистрированы первые приступы в 20 мес. Однако в обследуемой семье мальчик не говорил еще до появления судорог, что все-таки свидетельствует в пользу общей генетической этиологии судорог и расстройств речи. У сестер из описанного исследования дефекты речи были зафиксированы в одно время с судорогами и прогрессировали вплоть до редкого использования отдельных слов. Следовательно, мутация гена CNTNAP2, вероятно, приводит к нарушению развития отделов мозга, отвечающих за речь и ее восприятие [28].

У больных с аутизмом на ЭЭГ были выявлены определенные изменения при всех его формах: синдроме Каннера, синдроме Аспергера, синдроме Ретта, атипичных формах (детском атипичном психозе, детском инфантильном психозе) [29]. При этом необходимо отметить, что степень выраженности изменений при разных формах аутизма была различной. При самых тяжелых формах аутизма – синдроме Каннера и атипичном психозе – наблюдались задержка в формировании основного альфа-ритма и аномальное усиление спектральной активности тета-ритма соответственно. Следует отметить, что тета-ритм не является аномалией на ЭЭГ для детей и регистрируется практически у всех здоровых, достигая своего максимума в 4-6 лет. Особое внимание следует обратить именно на аномалии этого ритма при атипичном психозе: усиление спектральной активности тета-ритма, преобладание тета-активности на фоне ослабления альфа-ритма в затылочных отведениях. При этом ослабление альфа-ритма и усиление спектральной активности тета-ритма свидетельствовало об обострении психоза, а более выраженный альфа-ритм, наоборот, – о благоприятном течении заболевания. При высокофункциональном синдроме Аспергера, который не характеризуется отставанием в интеллектуальном развитии детей (напротив, IQ может быть даже выше функциональной нормы), ЭЭГ была близка к норме: отмечалось лишь спектральное усиление высокочастотных компонентов альфа-ритма. При инфантильном психозе, который имеет относительно благоприятное течение, ЭЭГ также была близка к норме: на ней никогда не регистрировалась усиленная тета-активность и всегда

прослеживался регулярный альфа-ритм в основном в затылочных отведениях. Это говорит о четко прослеживаемой прямой зависимости между степенью тяжести аутизма по шкале CARS и выраженностью тета-ритма на ЭЭГ [3,29,30].

Медикаментозная терапия при эпилептиформных аномалиях на ЭЭГ

Таким образом, не представляет сомнений, что при аутизме выявляются разнообразные эпилептиформные аномалии, при этом между эпилептиформными признаками на ЭЭГ и эпилепсией нельзя ставить знак равенства. Развернутая картина эпилепсии отмечалась только у 30% исследуемых, тогда как эпилептиформные аномалии на ЭЭГ – у 80%. Так, еще в 1979 г. F. Findi и соавт. опубликовали исследование, в котором описывался клинический случай 8-летнего мальчика, чье поведение не укладывалось в рамки классического аутизма или гиперактивности, а варьировало между этими двумя состояниями [31]. На ЭЭГ отображался паттерн пяти изолированных разрядов острых волн длительностью от 1 сек. до 20 мин. преимущественно в височных и теменных отведениях. При этом эпилепсия клинически не проявлялась. Примечательно, что данные разряды регистрировались на ЭЭГ особенно часто в те периоды, когда мальчика подолгу оставляли одного, и их частота уменьшалась, когда мальчик контактировал с другими детьми. Уже в 2014 г. было высказано предположение о том, что изолированные эпилептиформные разряды могут быть связаны с локальной гиперактивностью коры. В 2006 г. итальянский психиатр Roberto Canitano и детский нейропсихиатр Michelle Zappella предложили термин «аутистический эпилептиформный регресс» для детей с РАС, не страдающих эпилепсией, но имеющих эпилептиформные аномалии на ЭЭГ. В ходе их исследования 176 из 889 детей с эпилептиформными аномалиями получали классическую терапию эпилепсии вальпроевой кислотой. Как показали последующие нейрофизиологические исследования, в результате этого лечения 46,6% ЭЭГ полностью нормализовались, а на 17% были заметны улучшения. Ни одного ухудшения в ответ на применение вальпроевой кислоты выявлено не было. Стоит отметить, что положительная динамика выявлялась только на ЭЭГ и нет достоверных данных о клинических улучшениях [32]. В 2010 г. R. E. Fry и соавт. проводили исследование, в котором принимали участие 22 ребенка с атипичным когнитивным развитием, не реагировавших на стандартную образовательную терапию, у которых отмечались мультифокальные разряды на ЭЭГ. Из 20 пациентов, которым проводилась терапия антиконвульсантами, у 70% было зафиксировано значительное улучшение ЭЭГ в ходе клинических наблюдений [33].

Несмотря на это, дискуссионным остается вопрос, стоит ли проводить терапию антиконвульсантами

при выявлении эпилептиформных разрядов (ЭР) на ЭЭГ, если они не проявляются приступами, но, возможно, связаны с нарушением когнитивных функций [34]. Частые ЭР на протяжении длительного времени способны оказывать негативное влияние на когнитивные способности человека. Однако существует и альтернативная точка зрения: ухудшение когнитивных функций зависит также от этиологии ЭР, наличия судорог и возможных негативных эффектов лечения антиконвульсантами. Лечение пациентов с ЭР на ЭЭГ, не имеющих приступов, практически оправдано только в том случае, если когнитивную дисфункцию и неврологический регресс нельзя объяснить коморбидными состояниями, тяжестью судорожных эпизодов или другими этиологическими факторами. Таким образом, наличие ЭР на ЭЭГ рассматривается в качестве основного этиологического фактора лишь при отсутствии иных причин когнитивных нарушений [34].

Большинство методов количественной оценки ЭЭГ были разработаны специально для оценки электрического эпилептического статуса сна [35,36]. Для этого используются специальные показатели: процент спайк-волны (англ. spike-wave percentage – SWP) и частота спайков (англ. – spike frequency – SF). Принципиальное отличие методов заключается в том, что SF оценивает точное количество разрядов за определенный промежуток времени, чаще 100 сек., а SWP оценивает процент фрагментов записи ЭЭГ, содержащих хотя бы один эпилептиформный разряд. Следовательно, на практике два этих показателя существенно отличаются и дают разную оценку различным ЭЭГ, так как один фрагмент ЭЭГ может содержать две и более спайк-волны, что не будет учитываться в показателе SWP [37]. У пациентов с ЭР на ЭЭГ и когнитивным регрессом без клинически проявляемой эпилепсии различные противоэпилептические препараты показали неодинаковую эффективность в отношении когнитивной симптоматики. Так, применение вальпроатов у группы детей с проблемами в обучении, поведенческими расстройствами и эпилептиформными разрядами на ЭЭГ не дало какого-либо клинического улучшения. Напротив, в ответ на прием препарата были зарегистрированы снижение концентрации внимания и более низкие показатели памяти [38,39]. В другом исследовании дети с ЭР и проблемами в обучении на протяжении 10 недель принимали другой противоэпилептический препарат принципиально иного механизма действия – леветирацетам. У четырех из шести детей отмечалось клиническое улучшение в виде повышения показателей памяти согласно тесту WRAML2, но не отмечалось улучшений согласно тесту Векслера [40,41].

Таким образом, можно предполагать, что и в отношении когнитивной дисфункции у детей с РАС при зарегистрированных эпилептиформных изменениях на ЭЭГ прием противоэпилептических препаратов не всегда может быть эффективен, так как регресс

клинической симптоматики вполне может быть обусловлен естественным течением заболевания, а не связан с применением антиконвульсантов и улучшениями на ЭЭГ.

Заключение

Аберрантные паттерны, свидетельствующие о нарушениях связанной работы различных отделов мозга (и возможной гиперреактивностью коры) могут рассматриваться как главный нейрональный механизм, который лежит в основе социальных взаимодействий при аутизме. Так как эффективная интеграция информации между различными отделами мозга критически необходима для его нормального функционирования, и она затруднена при РАС, нарушения данной связанности впоследствии приводят к когнитивным и поведенческим расстройствам. Ввиду гетерогенности РАС

и многообразия современных методик исследования, множество клинических находок ассоциируются с РАС. Частая встречаемость эпилепсии при РАС (ни при одном другом психиатрическом расстройстве эпилептиформная активность не выявляется настолько часто) позволяет предположить общие патофизиологические механизмы этих двух заболеваний – в частности, наличие гипервозбудимых участков коры. Таким образом, на сегодняшний день по-прежнему неизвестно, достаточно ли эффективна современная терапия антиконвульсантами в отношении гипервозбудимости нейронов коры, которая клинически проявляется не судорогами, а лишь изменениями на ЭЭГ, а также способна ли она нормализовать деятельность этих гипервозбудимых нейронов или вызвать положительный эффект в виде уменьшения числа эпилептиформных разрядов на ЭЭГ.

Литература:

1. Diagnostic and statistical manual of psychiatric disorders (DSM-5.) American psychiatric association. 2013.
2. Малинина Е. В., Супрун С. А., Забозлаева И. В. Аутизм, эпилептиформная активность и эпилепсия. Доктор.Ру. 2012; 5: 70-74.
3. Симашкова Н. В., Ключник Т. П. Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра. М. 2016; 50-62.
4. Bathelt J., Astle D. E., Barnes J., Baker K., Raymond L. Structural brain abnormalities in a single gene disorder associated with epilepsy, language impairment and intellectual disability. Elsevier. 2016; 12: 655-665.
5. Hazlett H. C., Gu H., Munsell B. C., Kim S. H. et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. Nature. 2017; 542: 348-351.
6. Christensen J., Grønberg T. K., Vestergaard M. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013; 309 (16): 1696-1703.
7. Bromley R. L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G. A. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. Neurology. 2008; 71 (23): 1923-1924.
8. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? Reproductive Toxicology. 2009; 28 (1): 1-10.
9. Rasalam A. D., Hailey H., Williams J. H. et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. Developmental Medical Child Neurology. 2005; 47 (8): 551-555.
10. Bromley R. L., Mawer G. E. et al. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry. 2013; 84 (6): 637-643.
11. Bittigau P., Sifringer M., Genz K. et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002; 99 (23): 15089-15094.
12. Sui L., Chen M. Prenatal exposure to valproic acid enhances synaptic plasticity in the medial prefrontal cortex and fear memories. Brain Research Bulletin. 2012; 87 (6): 556-563.
13. Walsh C. A., Morrow E. M., Rubenstein J. L. Autism and brain development. Cell. 2008; 135 (3): 396-400.
14. Gibson T. T., Poretti A. et al. Autism phenotypes in Tuberous Sclerosis Complex: diagnostic and treatment consideration. Journal of Child Neurology. 2015; 1-6.
15. Jansen F. E., Vincken K. L., Algra A. et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. Neurology. 2008; 70: 916-923.
16. Fallin M. D. Wang P. Autism Speaks; presentation, International Meeting for Autism Research. Baltimore. 2016.
17. Gomez M., Sampson J. R., Whittemore V. H., eds. Tuberous Sclerosis Complex. 3rd ed. Oxford. 1999.
18. Kaczorowska M., Jurkiewicz E., Domanska-Pakiela D. et al. Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. Epilepsia. 2011; 52: 22-27.
19. Humphrey A., MacLean C., Ploubidis G. B. et al. Intellectual development before and after the onset of infantile spasms: a controlled prospective longitudinal study in tuberous sclerosis. Epilepsia. 2014; 55:108-116.
20. Hrdlicka M. EEG abnormalities, epilepsy and regression in autism: a review. Neuroendocrinol. Lett. 2008; 29 (4): 405-409.
21. Tuchman R., Cuccaro M., Alessandri M. Autism and epilepsy: Historical perspective. Elsevier Brain&Development. 2010; 32: 709-718.
22. Воронкова К. В., Пылаева О. А., Холлин А. А. Эпилепсия и аутизм. Вестник эпилептологии. 2012; 12: 12-21.
23. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю. Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики. М. 2004; 337-340.
24. Bosl W. J., Loddenkemper T., Nelson C. A. Nonlinear EEG biomarker profiles for autism and absence epilepsy. Neuropsychiatric Electrophysiology. 2017; 3: 2-22.
25. Bosl W., Tierney A., Tager-Flusberg H., Nelson C. EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. BMC Medicine. 2011; 9: 18.
26. Lehnertz K., Andrzejak R. G. et al. Nonlinear EEG analysis in epilepsy: its possible use for interictal focus localization, seizure anticipation, and prevention. Journal of clinical neurology. 2001; 18 (3): 209-222.
27. Rodenas-Cuadrano P., Joses H., Vernes S. C. Shining a light on CNTNAP2: complex functions to complex disorders. European journal of human genetics. 2013; 22 (2): 1-8.
28. Rodenas-Cuadrano P., Petrafusa N., Francavilla T., La Neve A. et al. Characterisation of CASPR2 deficiency disorder – a syndrome involving autism, epilepsy and language impairment. BMC Medical Genetics 2016; 17: 1-6.
29. Якупова Л. П., Симашкова Н. В. Связь нарушений ЭЭГ с клиническими особенностями расстройств аутистического спектра. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016; 2: 134-137.
30. Schopler E., Reichler R., De Vellis R., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). J. Autism Devel. Dis. 1980; 10: 91-103.
31. Findji F., Harrison-Covello A., Lairy G. C. Long duration EEG studies in the case of a psychotic child. Electroencephalogr Clin

- Neurophysiol. 1979; 46 (5): 592-600.
32. Boutros Nash N., Renee Lajiness-O'Neill, Zillgitt Andrew et al. EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatric Electrophysiology*. 2015; 3: 8-20.
 33. Frye R. E., Butler I., Strickland D. et al. Electroencephalogram discharges in atypical cognitive development. *Journal of Child Neurology*. 2010; 5: 556-566.
 34. Sanchez Fernandez I., Loddenkemper T., Galanopoulou A. S., Moshe S. L. Should epileptiform discharges be treated? *Epilepsia*. 2015; 56 (10): 1492-504.
 35. Galanopoulou A. S., Bojko A., Lado F. et al. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev*. 2000; 22: 279-295.
 36. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol*. 1971; 24: 242-252.
 37. Sánchez Fernández I., Peters J. M., Hadjiloizou S. et al. Clinical staging and electroencephalographic evolution of continuous spikes and waves during sleep. *Epilepsia*. 2012; 53: 1185-1195.
 38. 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: 751-755.
 39. Catarino A., Churches O., Baron-Cohen S., Andrade A. Atypical EEG complexity in autism spectrum conditions: a multiscale entropy analysis. *Clin Neurophysiol*. 2011; 122 (12): 75-83.
 40. Chu-Shore C.J., Major P., Camposano S. et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010; 51: 1236-1241.
 41. Mintz M., Legoff D., Scornaienchi J. et al. The underrecognized epilepsy spectrum: the effects of levetiracetam on neuropsychological functioning in relation to subclinical spike production. *J Child Neurol*. 2009; 24: 807-815.

References:

1. Diagnostic and statistical manual of psychiatric disorders (DSM-5.) American psychiatric association. 2013.
2. Malinina E. V., Suprun S. A., Zabozaeva I. V. *Doktor.Ru* (In Russian). 2012; 5: 70-74.
3. Simashkova N. V., Klyushnik T. P. Clinical and biological aspects of autism spectrum disorders [*Kliniko-biologicheskie aspekty rasstroystv av-tisticheskogo spectra* (In Russian)]. Moscow. 2016; 50-62.
4. Bathelt J., Astle D. E., Barnes J., Baker K., Raymond L. Structural brain abnormalities in a single gene disorder associated with epilepsy, language impairment and intellectual disability. *Elsevier*. 2016; 12: 655-665.
5. Hazlett H. C., Gu H., Munsell B. C., Kim S. H. et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*. 2017; 542: 348-351.
6. Christensen J., Grønberg T. K., Vestergaard M. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309 (16): 1696-1703.
7. Bromley R. L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G. A. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008; 71 (23): 1923-1924.
8. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reproductive Toxicology*. 2009; 28 (1): 1-10.
9. Rasalam A. D., Hailey H., Williams J. H. et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Developmental Medical Child Neurology*. 2005; 47 (8): 551-555.
10. Bromley R. L., Mawer G. E. et al. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2013; 84 (6): 637-643.
11. Bittigau P., Sifringer M., Genz K. et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002; 99 (23): 15089-15094.
12. Sui L., Chen M. Prenatal exposure to valproic acid enhances synaptic plasticity in the me-dial prefrontal cortex and fear memories. *Brain Research Bulletin*. 2012; 87 (6): 556-563.
13. Walsh C. A., Morrow E. M., Rubenstein J. L. Autism and brain development. *Cell*. 2008; 135 (3): 396-400.
14. Gibson T. T., Poretti A. et al. Autism phenotypes in Tuberous Sclerosis Complex: diagnostic and treatment consideration. *Journal of Child Neurology*. 2015; 1-6.
15. Jansen F. E., Vincken K. L., Algra A. et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*. 2008; 70: 916-923.
16. Fallin M. D. Wang P. Autism Speaks; presentation, International Meeting for Autism Re-search. Baltimore. 2016.
17. Gomez M., Sampson J. R., Whittemore V. H., eds. Tuberous Sclerosis Complex. 3rd ed. Oxford. 1999.
18. Kaczorowska M., Jurkiewicz E., Domanska-Pakiela D. et al. Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2011; 52: 22-27.
19. Humphrey A., MacLean C., Ploubidis G. B. et al. Intellectual development before and after the onset of infantile spasms: a controlled prospective longitudinal study in tuberous sclerosis. *Epilepsia*. 2014; 55:108-116.
20. Hrdlicka M. EEG abnormalities, epilepsy and regression in autism: a review. *Neuroendocrinol. Lett*. 2008; 29 (4): 405-409.
21. Tuchman R., Cuccaro M., Alessandri M. Autism and epilepsy: Historical perspective. *Elsevier Brain&Development*. 2010; 32: 709-718.
22. Voronkova K. V., Pylaeva O. A., Kholin A. A. *Vestnik epileptologii* (in Russian). 2012; 12: 12-21.
23. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Glukhova L. Yu. Epilepsy: atlas of electro-clinical diagnosis [*Epilepsiya: atlas elektro-klinicheskoi diagnostiki* (in Russian)]. Moscow. 2004; 337-340.
24. Bosl W. J., Loddenkemper T., Nelson C. A. Nonlinear EEG biomarker profiles for autism and absence epilepsy. *Neuropsychiatric Electrophysiology*. 2017; 3: 2-22.
25. Bosl W., Tierney A., Tager-Flusberg H., Nelson C. EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC Medicine*. 2011; 9: 18.
26. Lehnertz K., Andrzejak R. G. et al. Nonlinear EEG analysis in epilepsy: its possible use for interictal focus localization, seizure anticipation, and prevention. *Journal of clinical neurology*. 2001; 18 (3): 209-222.
27. Rodenas-Cuadrano P., Joses H., Vernes S. C. Shining a light on CNTNAP2: complex functions to complex disorders. *European journal of human genetics*. 2013; 22 (2): 1-8.
28. Rodenas-Cuadrano P., Petrafusa N., Francavilla T., La Neve A. et al. Characterisation of CASPR2 deficiency disorder – a syndrome involving autism, epilepsy and language impairment. *BMC Medical Genetics*. 2016; 17: 1-6.
29. Yakupova L. P., Simashkova N. V. *Vestnik Soveta molodykh ucheynykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti* (in Russian). 2016; 2: 134-137.
30. Schopler E., Reichler R., De Vellis R., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J. Autism Devel. Dis*. 1980; 10: 91-103.
31. Findji F., Harrison-Covello A., Lairy G. C. Long duration EEG studies in the case of a psychotic child. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1979; 46 (5): 592-600.
32. Boutros Nash N., Renee Lajiness-O'Neill, Zillgitt Andrew et al. EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatric Electrophysiology*. 2015; 3: 8-20.
33. Frye R. E., Butler I., Strickland D. et al. Electroencephalogram discharges in atypical cognitive development. *Journal of Child Neurology*. 2010; 5: 556-566.
34. Sanchez Fernandez I., Loddenkemper T., Galanopoulou A. S., Moshe S. L. Should

- epileptiform discharges be treated? *Epilepsia*. 2015; 56 (10): 1492-504.
35. Galanopoulou A. S., Bojko A., Lado F. et al. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev.* 2000; 22: 279-295.
36. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol.* 1971; 24: 242-252.
37. Sánchez Fernández I., Peters J. M., Hadjiloizou S. et al. Clinical staging and electroen-cephalographic evolution of continuous spikes and waves during sleep. *Epilepsia*. 2012; 53: 1185-1195.
38. 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: 751-755.
39. Catarino A., Churches O., Baron-Cohen S., Andrade A. Atypical EEG complexity in au-tism spectrum conditions: a multiscale entropy analysis. *Clin Neurophysiol.* 2011; 122 (12): 75-83.
40. Chu-Shore C.J., Major P., Camposano S. et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010; 51: 1236-1241.
41. Mintz M., Legoff D., Scornaienchi J. et al. The underrecognized epilepsy spectrum: the effects of levetiracetam on neuropsychological functioning in relation to subclinical spike pro-duction. *J Child Neurol.* 2009; 24: 807-815.

Сведения об авторах:

Маслова Наталья Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии Смоленского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия, 214019. E-mail: maslovasm@yahoo.com.

Скоробогатова Виктория Анатольевна – студентка 5-го курса лечебного факультета Смоленского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия, 214019. E-mail: barabulatina@gmail.com.

Юрьева Наталья Вячеславовна – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Смоленского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия, 214019. E-mail: yustra@mail.ru.

Маслов Никита Евгеньевич – студент 4-го курса лечебного факультета Смоленского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия, 214019. E-mail: atickinwallsome@gmail.com.

About the authors:

Maslova Natal'ya Nikolaevna – MD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, the Smolensk State Medical University. Address: ul. Krupskoy, 28, Smolensk, Russia, 214019. E-mail: maslovasm@yahoo.com.

Skorobogatova Viktoriya Anatol'evna – medical undergraduate, Faculty of General Medicine, the Smolensk State Medical University. Address: ul. Krupskoy, 28, Smolensk, Russia, 214019. E-mail: barabulatina@gmail.com.

Yur'eva Natal'ya Vyacheslavovna – PhD, Assistant Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, the Smolensk State Medical University. Address: ul. Krupskoy, 28, Smolensk, Russia, 214019. E-mail: yustra@mail.ru.

Maslov Nikita Evgen'evich – medical undergraduate, Faculty of General Medicine, the Smolensk State Medical University. Address: ul. Krupskoy, 28, Smolensk, Russia, 214019. E-mail: atickinwallsome@gmail.com.