

## Формирование фенотипа «эпилепсия–аутизм» в детском возрасте

А.И. Кудлач<sup>1</sup>, Д.А. Кот<sup>2</sup>, Л.В. Шалькевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. Павла Бровки, 3/3;

<sup>2</sup>УЗ «Городской клинический детский психиатрический диспансер»; Республика Беларусь, 220112 Минск, ул. Янки Лучины, 6

**Контакты:** Леонид Валентинович Шалькевич leoshal@yahoo.com

Сочетание расстройств аутистического спектра (РАС) с эпилепсией является одной из наиболее распространенных психоневрологических коморбидностей, которая встречается с частотой до 46 %. Такая высокая частота объясняется сходностью патофизиологических механизмов развития каждой из нозологий. Общей основой как для эпилептогенеза, так и для развития РАС служат аномалии межнейронной коммуникации, опосредованные инверсией нейротрансмиссии. В аспекте формирования фенотипа «эпилепсия–аутизм» наиболее значимо расстройство функционирования отделов, отвечающих за вербально-опосредованное социальное функционирование. Подобные расстройства проявляются в отставании развития высших психических функций, а также в склонности к формированию эпилептиформной активности и триггера эпилептических приступов. Ядро коморбидного фенотипа «эпилепсия–аутизм» представлено формами с установленным генетическим дефектом, сопряженным со структурной патологией центральной нервной системы. Однако возможны и другие пути формирования такого фенотипа. Так, в клинической картине эпилептических либо эпилептиформных энцефалопатий часто встречаются отдельные симптомы, характерные для РАС, что носит название приобретенного эпилептического нейропсихологического синдрома. С другой стороны, РАС (или отдельная семиотика этого pervasive disorder развития) может развиваться на фоне эпилептиформных изменений биоэлектрической активности головного мозга. В подобных случаях диагностируется аутистический эпилептиформный (а в случае регистрации клинических приступов – эпилептический) регресс. Наша концепция формирования фенотипа «эпилепсия–аутизм», описанная в данной статье, основана на подробном сопоставлении этиологии и патогенеза эпилепсии и РАС и разработке оригинальной циклической последовательности. Вариативность фенотипа «эпилепсия–аутизм» представлена в виде авторской диаграммы и объяснена с позиции причинно-следственных взаимоотношений каждой из нозологий.

**Ключевые слова:** эпилепсия, расстройства аутистического спектра, коморбидность, дети

**Для цитирования:** Кудлач А.И., Кот Д.А., Шалькевич Л.В. Формирование фенотипа «эпилепсия–аутизм» в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2020;15(1):18–27.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-1-18-27



### FORMATION OF THE PHENOTYPE “EPILEPSY–AUTISM” IN CHILDHOOD

A.I. Kudlatch<sup>1</sup>, D.A. Kot<sup>2</sup>, L.V. Shalkevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; 3/3 P. Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>City Clinical Children’s Psychiatric Dispensary; 6 Yanki Luchiny St., Minsk 220112, Republic of Belarus

The combination of autistic spectrum disorders (ASD) with epilepsy is one of the most common neuropsychiatric comorbidities, which occurs with a frequency of up to 46 %. Such a high frequency is explained by the similarity of the pathophysiological mechanisms of each of the nosologies development. The common basis for both epileptogenesis and the development of ASD is the anomalies of neural communication mediated by the inversion of neurotransmission. In the formation of the epilepsy–autism phenotype the most significant is impairment of the departments responsible for the verbal-mediated social functioning. Such disorders are manifested in the lag of mental functions development, as well as in the epileptiform activity forming and epileptic seizures triggering. The epilepsy – autism comorbid phenotype core is represented by forms with an established genetic defect associated with structural pathology of the CNS. However, other ways of forming such a phenotype are also possible. Thus, in the epileptic or epileptiform encephalopathies picture there are often symptoms of ASD called an acquired epileptic neuropsychological syndrome. On the other hand, ASD (or the pervasive developmental disorder semiotics) may develop against the epileptiform changes background. In such cases, autistic epileptiform (in case of clinical seizures–epileptic) regression is diagnosed. Our concept of the epilepsy–autism phenotype forming is based on a detailed comparison of the etiology and pathogenesis of epilepsy and ASD. It is presented in the original cyclic sequence form. The variability of the epilepsy–autism phenotype is also presented in the form of the diagram explaining the perspective of each of the nosologies relationship.

**Key words:** epilepsy, autism spectrum disorders, comorbidity, children

**For citation:** Kudlatch A.I., Kot D.A., Shalkevich L.V. Formation of the phenotype “epilepsy–autism” in childhood. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(1):18–27. (In Russ.).

### Предыстория первая: эпилепсия

Впервые эпилепсия была упомянута более 2,5 тыс. лет назад в известном трактате Гиппократов «О священной болезни». Однако путь научного познания этой патологии берет свое начало лишь с 30-х годов XX века. Определение понятия «эпилепсия» в процессе становления эпилептологии претерпевало постепенные изменения. Так, в классических отечественных монографиях можно найти первое из них: эпилепсия – это хроническое полиэтиологическое расстройство, проявляющееся периодическими судорожными и бессудорожными припадками, чаще с потерей или другими формами нарушения сознания [10]. В соответствии с научными положениями последних десятилетий эпилепсия представляет собой хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, мыслительных или психических функций, возникающими вследствие чрезмерных нейронных разрядов [31]. Благодаря консенсусу Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy) и Международного бюро по эпилепсии (International Bureau for Epilepsy) в последние годы была принята такая трактовка определения: эпилепсия – это хроническое состояние головного мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью к развитию эпилептических приступов и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [30]. При этом определение эпилепсии требует возникновения хотя бы 1 эпилептического приступа. Однако, согласно мнению некоторых авторов, эта дефиниция не может быть применена к специфическим эпилептическим электроклиническим синдромам, таким как синдром Ландау–Клеффнера и эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна, при которых эпилептические приступы могут отсутствовать [14].

У многих пациентов с эпилепсией имеется стойкая межприступная симптоматика: отставание в интеллектуальном и речевом развитии, когнитивные дисфункции, нарушения поведения, трудности в обучении [14]. Стоит подчеркнуть, что социальная адаптация и качество жизни в гораздо большей степени нарушаются не столько из-за эпилептических приступов, сколько вследствие развития эпилептически-обусловленных расстройств высших психических функций. Психические, поведенческие и когнитивные нарушения типичны для детей с эпилепсией и наблюдаются в 35–50 % случаев [3, 18]. В связи с этим в последней классификации эпилепсии была разработана и утверждена концепция детских эпилептических энцефалопатий. В соответствии с этой концепцией не только сами приступы, но и эпилептиформная биоэлектрическая активность головного мозга может приводить

к развитию тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений кроме и сверх тех расстройств, которые являются ожидаемыми при самом заболевании и которые с течением времени могут ухудшаться [30].

На современном этапе эпилепсию следует рассматривать как хроническую дисфункцию центральной нервной системы, склонную к самоограничению. Эта дисфункция характеризуется прежде всего нарушением межсинаптического взаимодействия со стойким преобладанием процессов возбуждения над торможением [14]. Основную роль в развитии эпилепсии играет генетически-обусловленная склонность центральной нервной системы (ЦНС) к особому типу осуществления процессов нейромедиации, который характеризуется более низким порогом судорожной готовности. Для онтогенетически незрелой ЦНС особое значение в развитии эпилепсии и ее влиянии на высшие корковые функции имеют также процессы гиперсинхронизации [16]. Возникающие либо ухудшающиеся вследствие эпилептического процесса или параллельно с ним отклонения в становлении или осуществлении поведенческих и когнитивных функций целесообразно рассматривать в контексте эпилептической энцефалопатии (церебральной) [18]. Мы полагаем, что нарушения высших корковых функций, которые характерны для пациентов детского возраста с эпилепсией или субклиническими эпилептиформными разрядами на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), ассоциированы именно с онтогенетическими особенностями ЦНС в детском возрасте и определенной уязвимостью некоторых участков головного мозга.

Первичные (идиопатические, или генетические) эпилепсии характеризуются наличием генетической предрасположенности, возрастзависимым началом и возможностью самостоятельного спонтанного разрешения. Предполагается, что такие формы эпилепсии возникают преимущественно в критические периоды созревания головного мозга [6, 41].

Вторичные (симптоматические) эпилепсии чаще всего являются результатом структурных нарушений головного мозга, в результате чего определенные его участки приобретают эпилептогенные свойства [1, 2, 15]. В одних случаях, когда имеются врожденные пороки развития либо дисметаболические процессы головного мозга, сроки возникновения эпилептического процесса детерминированы множеством факторов и индивидуальны в каждом конкретном случае; при черепно-мозговой травме либо цереброваскулярных повреждениях имеется строго определенный период возможного развития симптоматической эпилепсии, что объясняется последовательными процессами реорганизации поврежденных тканей мозга [28]. При этом анатомическая и функциональная реорганизация тканей головного мозга, которая в настоящее время выделяется в качестве основной гипотезы

развития симптоматических форм эпилепсии, является генетически детерминированным процессом [40]. Вторичный эпилептогенез (как, например, в случае феномена «зеркального очага») объясняется изменением межнейронной коммуникации не только в первичном эпилептогенном очаге, но и за его пределами [18].

### **Предыстория вторая: аутизм, или расстройства аутистического спектра**

Термин «аутизм» был впервые упомянут в 1911 г. и касался сокращения отношений с людьми и внешним миром, описываемого как глубокий социальный уход в себя. В 1943 г. описано 11 детей с «аутичными нарушениями эмоционального контакта», а в 1944 г. дано определение синдрома Аспергера как «аутистической психопатии» [21]. Синдром Ретта был впервые описан в литературе в 1954 г., а отдельной нозологической единицей признан в 1983 г. [34].

Согласно определению Международной классификации болезней 10-го пересмотра детский аутизм — это расстройство, которое определяется нарушенным психическим развитием с первых лет жизни и характерным типом аномального функционирования во всех сферах социального взаимодействия (общения), ограниченным набором стереотипных форм поведения, а также нарушением эмоционального и речевого контактов [17]. В соответствии с классификацией DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), опубликованной в 1994 г. Американской ассоциацией психиатров, аутизм (синдром Каннера), или аутистическое расстройство (autistic disorder), как один из вариантов нарушения нервно-психического развития был отнесен к первазивным расстройствам развития наряду с синдромом Ретта (Rett's disorder), синдромом Аспергера (Asperger's disorder), детским дезинтегративным расстройством (childhood disintegrative disorder) и первазивным расстройством развития неуточненным (pervasive developmental disorder — not otherwise specified), включая атипичный аутизм (atypical autism). Последний пересмотр классификации (DSM-V, 2013 г.) формализовал концепцию «спектра расстройств» и объединил синдромы Каннера и Аспергера, детское дезинтегративное расстройство и неспецифическое первазивное нарушение развития в рубрику «расстройства аутистического спектра» (РАС) [49].

Расстройства аутистического спектра представляют собой особый тип асинхронного психического дизонтогенеза. Это обширная гетерогенная группа состояний, связанных с нарушением становления высших психических функций и обусловленных преимущественно врожденным расстройством созревания головного мозга. Она характеризуется следующими признаками: стойким дефицитом навыков социальной коммуникации и социального взаимодействия без учета наличия общей задержки развития, ограниченными,

повторяющимися моделями поведения, интересов и деятельности, присутствием с раннего детства (но может проявляться не полностью до тех пор, пока социальные требования не начнут превышать ограниченные способности ребенка) и, как следствие, ограничением и нарушением повседневного функционирования [3, 8].

Патогенез РАС до конца не изучен, однако существует несколько основных теорий. В соответствии с нейрохимической гипотезой М. Lewis и соавт. (2009) и Н.Т. Chao и соавт. (2010) генез и основная симптоматика РАС обусловлены исходно аномальными процессами межнейронного взаимодействия и нарушением формирования нейротрансмиттерных систем [23, 38]. Так, биохимическими особенностями ЦНС у таких пациентов являются избыточное возбуждающее влияние ацетилхолина при недостаточности дофаминергических систем в экстрапирамидной системе, снижение ГАМКергического тормозящего контроля и деполяризационный (т. е. возбуждающий) эффект активации ГАМКергических рецепторов [24]. Кроме того, у таких пациентов отмечено и нарушение функции серотонинергического комплекса, однако сведения о вариантах такого нарушения противоречивы (в частности, упоминаются нарушения транспорта серотонина, гиперсеротонинемия и снижение центральной серотонинергической чувствительности) [43]. Эти аномалии приводят к неравномерности и избирательности развития высших корковых анализаторов, снижению процессов корковой регуляции, дисфункции экстрапирамидной и диэнцефальной систем со стойким преобладанием процессов возбуждения над процессами торможения в мозжечке и ретикулярной формации, а в последующем — и в коре головного мозга [9].

Согласно представлениям К. Pierse и соавт. (2001) и К.М. Harris и соавт. (2008) одной из основных функций мозжечка и его межнейронных связей (в особенности фронто-понтocerebellum-денто-рубро-спинального пути) является адекватное, своевременное и рациональное перестроение стадийных нейробиохимических процессов, служащих гармоничному формированию и последующей реализации моторных и психических навыков. Мозжечок, не являясь высшим корковым центром, тем не менее принимает активное участие во всех комплексных сенсомоторных и психомоторных процессах, представляющих собой высшую нервную деятельность. Это происходит благодаря способности мозжечка к координации, т. е. осуществлению своего рода динамической коррекции восприятия различных видов сенсорной информации и формированию ответной реакции на них [35, 42]. Мозжечковая дисфункция, согласно нашей гипотезе, приводит к потере возможности описанного динамического усвоения и коррекции ответной реакции на сочетание поступающей сенсорной информации, в результате чего у ребенка нарушается онтогенетическая этапность

психомоторного развития и формируется ограниченный стереотипный набор способов взаимодействия с окружающим миром. Развитие конкретного пути восприятия сенсорных стимулов при нарушении возможности последующего его расширения и трансформации приводит к закреплению элементарного способа. Нейробиохимические процессы, как по накатанной колее, протекают по сформировавшемуся пути, что в еще большей степени снижает возможность развития иных, более организованных способов восприятия сенсорной информации. Избыточность закрепленных стереотипов может быть объяснена с позиций вышеописанной неравномерности нейробиохимических процессов в ЦНС со склонностью к усилению процессов возбуждения [9].

Доказательством вышеописанных особенностей анатомо-физиологических параметров у детей с РАС являются клиничко-катамнестические и морфологические исследования, которые позволили установить патопластическую роль возрастного фактора в генезе данного заболевания. Они показали, что классическое начало болезни в 16–18 мес жизни сопровождается снижением скорости психомоторного развития и регрессивными когнитивными расстройствами [37]. В этот период, согласно вышеуказанным исследованиям, отмечается пик естественного постнатального апоптоза нервных клеток как онтогенетического этапа развития ЦНС, благодаря которому происходит элиминация не востребуемых для нормального развития межнейронных контактов и сетей. Как следствие, возникает аберрантная синаптическая реорганизация, т. е. появляется большое количество «лишних», неадекватно функционирующих либо нефункционирующих («немых») нейронных сетей. Одним из морфологических подтверждений является увеличение размеров мозга при РАС за счет нейронов церебрального кортекса: оно начинается в 5 мес с максимальным значением к 2 годам и постепенным снижением к подростковому периоду. Однако количество волокон от клеток Пуркинье в мозжечке у детей с РАС при этом пропорционально уменьшается, что является субстратом для вышеописанных нарушений со стороны мозжечка и его связей.

Согласно D.A. Rossignol и J.J. Bradstreet (2008) определенную роль в развитии аутистических симптомов может играть митохондриальная дисфункция, при которой отмечается неспособность нейтрализовать активные формы кислорода и свободные радикалы во время процесса клеточного дыхания [44]. Это приводит к увеличению окислительного стресса, что способствует развитию нейродегенерации.

Расстройства аутистического спектра встречаются в виде 2 вариантов: идиопатические и симптоматические. Большинство случаев РАС (85–95 %) не имеют четко установленной этиологии — это первый вариант. Отдельные аутистические симптомы могут встре-

чаться при таких заболеваниях, как синдромы ломкой X-хромосомы, синдромы Мартина–Белла, Ретта и Ангельмана, туберозный склероз и др. В таком случае РАС относятся ко 2-му варианту [8].

### **Концепция формирования фенотипа «эпилепсия–аутизм»**

Сочетание РАС с эпилепсией и/или субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ является одной из наиболее распространенных психоневрологических коморбидностей. Однако точные данные по частоте ее встречаемости остаются неизвестными; в литературе представлен широкий диапазон — от 5 до 46 % [32, 45, 48]. В среднем у 30 % детей с РАС развивается эпилепсия или эпилептический синдром. При этом распространенность эпилепсии в общей популяции детского населения составляет около 1 % [19]. В то же время аутистические симптомы той или иной степени выраженности отмечаются примерно у 30 % пациентов с эпилепсией. Кроме клинически проявляющихся эпилептических приступов у детей с РАС примерно в 60 % случаев регистрируются субклинические эпилептиформные изменения на ЭЭГ [33]. У таких пациентов они нередко ассоциированы с высоким риском развития судорог, а также поведенческими нарушениями и ухудшением познавательных функций [36, 39].

Наша концепция формирования коморбидности РАС и эпилепсии (или субклинических эпилептиформных изменений на ЭЭГ) основана на анализе и сопоставлении этиопатогенетических характеристик каждого из этих заболеваний. Согласно нашим представлениям высокая частота встречаемости среди таких пациентов фенотипа «эпилепсия–аутизм» обусловлена схожестью патофизиологических механизмов развития вышеуказанных нозологий (рис. 1).

Своеобразными предшественниками для последующего формирования как эпилепсии, так и РАС могут служить 2 основных состояния: либо структурная (микроструктурная) патология ЦНС, либо нарушения в строении генома. Оба эти состояния приводят к врожденному нарушению процессов созревания мозга, что проявляется нарушением пренатальной дифференцировки нейронов [27]. Как следствие, происходит нарушение формирования дендритного дерева, или инвертная арборизация. Она заключается в том, что не происходит своевременного характерного для внутриутробного этапа онтогенеза ЦНС естественного апоптоза нейроцитов и элиминации сверхкомплектных дендритов. Соответственно, в ЦНС образуются «ошибочные» нейрональные сети. За счет усиленного в перинатальном периоде развития спрутинга (ветвления) формируется так называемая аберрантная синаптическая реорганизация межнейронной коммуникации. В результате, по образному выражению К. Ю. Мухина и соавт. (2011), образуются «сломанные, извращенные»



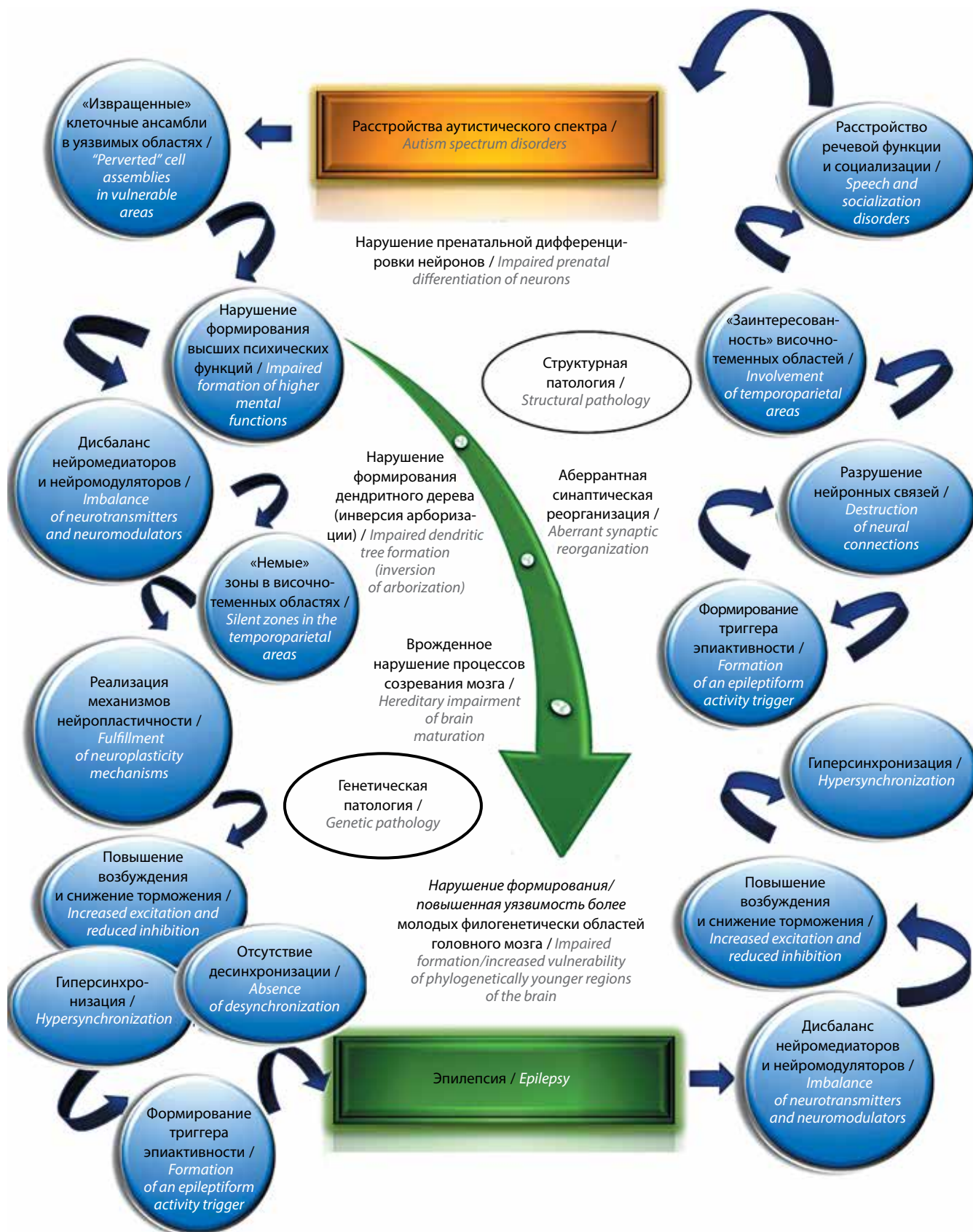


Рис. 1. Патогенетические механизмы формирования коморбидного фенотипа «эпилепсия—аутизм»  
 Fig. 1. Pathogenetic mechanisms underlying the development of the comorbid phenotype “epilepsy—autism”

клеточные ансамбли кортикальных нейронов [12, 13]. Вышеописанный процесс наиболее характерен для филогенетически молодых отделов ЦНС, к которым относятся:

- зона формирования «зеркальных» нейронов, ответственная за эмпатию и обусловленную ею внутривидовую идентификацию и реализацию видовой генотипической программы;
- височно-теменные отделы, в которых развивается вторая сигнальная система и тесно связанные с ней высшие психические функции, а также интегральные функции нервной системы: гнозис и опосредованный им праксис [11].

Эти отделы вследствие врожденного нарушения процессов созревания мозга характеризуются либо изначально нарушенным строением и функционированием, либо повышенной уязвимостью для влияния экзо- и эндогенных повреждающих факторов. Этапный механизм формирования РАС на основе эпилептического процесса выглядит следующим образом. Известно, что по мере онтогенетического развития ЦНС происходит увеличение числа рецепторов в синапсах, которые используют в качестве нейротрансмиттера глутамат (наиболее распространенный возбуждающий нейротрансмиттер в ЦНС) [7, 18]; эти рецепторы и являются наиболее уязвимым звеном для воздействия эпилептогенных факторов преимущественно в периоды усиленного развития головного мозга. Кроме того, повышенный метаболизм глутамата в раннем детском возрасте является непосредственным провоцирующим фактором эпилептогенеза. Впоследствии же количество глутаматсвязывающих рецепторов постепенно уменьшается и к пубертатному возрасту примерно уравнивается с таковым у взрослых [22, 26]. Особое внимание в процессе эпилептогенеза заслуживает также такой механизм, как аберрантный аксональный спрутинг аксонов глутаматергических нейронов при замещении ими погибших вследствие воздействия экзо- и эндогенных факторов ГАМКергических нейронов [12]. Определенную роль в эпилептогенезе играют и возрастные различия в механизме ГАМК-опосредованной синаптической передачи импульсов; в частности, для раннего детского возраста отмечено физиологическое парадоксальное возбуждающее действие ГАМК, которое реализуется благодаря несовершенному гомеостазу в цитоплазме незрелых нейроцитов и сохраняется на протяжении всего периода незрелости ЦНС [18]. При этом возбуждающий эффект ГАМК сохраняется тем дольше, чем сильнее выражена незрелость клеток головного мозга. Так, в адекватно созревающей ЦНС этот парадокс присутствует в течение 1-го года жизни, а у детей с нарушениями развития он сохраняется до 3–4 лет [46]. Модификации других нейропептидов (нейропептид Y, кортикотропин-рилизинг-фактор и др.) также могут приводить к уси-

лению возбуждающего влияния на метаболитные рецепторы и, таким образом, принимать участие в процессе эпилептогенеза [22].

Описанные нейробиохимические особенности приводят к повышению возбуждения и снижению торможения, а в дальнейшем развиваются характерная для онтогенетически незрелой ЦНС гиперсинхронизация процессов возбуждения и спонтанная самоиндуцированная спайковая гиперстимуляция в таламических нейронах. Постоянная патологическая «бомбардировка» таламическими спайками проекционных зон в коре головного мозга может привести к формированию функциональных эпилептических очагов (кластеров нейронов с повышенной возбудимостью и мембранной нестабильностью), или триггера эпилептиформной активности [18]. При этом проекционными зонами с большей долей вероятности становятся те области ЦНС, в которых изначально имеются врожденные аномалии нейро- и синаптогенеза. Для подобных нарушений требуется определенный уровень зрелости нейронов, которые способны не только генерировать эпилептиформную активность, но и длительно поддерживать ее с определенной ритмичностью. На следующем этапе функциональная нестабильность и гипервозбудимость нейронов с развитием реципрокных самоподдерживающихся эпилептических таламокортикальных и/или кортикоталамических замкнутых кругов приводит к тому, что возникает система «порочного круга» (по П.К. Анохину), при которой нарушения, возникающие как следствие первичных изменений, усиливают и усугубляют их [7, 18, 29]. Описанный процесс приводит к аксональному росту (спрутингу) и образованию новых синапсов, что, в свою очередь, дополнительно снижает порог судорожной готовности головного мозга. Это, с одной стороны, способствует появлению эпилептических приступов, а с другой — самостоятельно еще больше нарушает межнейронные взаимодействия. Аберрантная нейропластичность как результат нарушения синаптогенеза вовлечена в патогенетические механизмы неврологических заболеваний (в том числе эпилепсии) и болезней развития [12]. При этом развивающийся нейропсихологический регресс не всегда коррелирует с частотой и выраженностью приступов. Следует подчеркнуть, что развитие эпилептогенеза по подобному сценарию характерно только для незрелого мозга, и выраженность нарушений в значительной степени варьирует от того, в каком периоде созревания ЦНС произошло патогенное воздействие.

Разрушающая эпилептиформная биоэлектрическая активность представляет собой специфическую реакцию повышенной неокортикальной возбудимости с возможной самоиндукцией и циркуляцией эпилептиформной активности по механизму “re-entry” (реципрокных замкнутых кругов) [18]. По сути, такие реципрокные замкнутые таламо-кортико-таламические

круги являются результатом взаимодействия таламической импульсации со вторичным кортикальным очагом [7]. При этом имеется склонность к формированию таких кругов в более молодых филогенетически областях ЦНС. Патогенез влияния эпилептиформной активности на когнитивные функции состоит из нескольких этапов. На 1-м этапе постоянная электрическая «бомбардировка» корковых центров праксиса, гнозиса, речи и движений приводит к их перевозбуждению, а затем — к функциональному блокированию. На 2-м этапе возникает дисбаланс нейромедиаторных систем, прежде всего ГАМКергической. Завершающий этап характеризуется нарушением развития или функциональным разрывом нейрональных связей за счет длительно существующей эпилептиформной активности и формированием аномальной синаптической реорганизации [5, 47]. В результате происходит клиническая манифестация симптоматики, характерной для РАС, — расстройства речевых и социальных функций. Она может быть обратимой либо стойкой в зависимости от тяжести и длительности действия повреждающего фактора, а также степени реализации механизмов нейропластичности.

Определенная последовательность свойственна и процессу формирования эпилепсии у ребенка с РАС. Развитию РАС, помимо врожденного нарушения созревания головного мозга, также способствуют аномалии в ГАМКергической (тормозящей) и глутаматергической (возбуждающей) передаче [24, 38, 43]. Нарушение ГАМКергической трансмиссии опосредует такие проявления РАС, как гиперактивность, повышенная возбудимость и стереотипное поведение. Помимо этого, при РАС доказана роль инверсии дофаминергической, серотонинергической и норадренергической нейромодуляции. Имеются данные о снижении у детей с РАС активности дофамин-β-гидроксилазы, катализирующей переход дофамина в норадреналин. Кроме того, у таких пациентов выявляется нарушение функции серотонинергического комплекса, однако сведения о вариантах такого нарушения противоречивы (в частности, упоминаются нарушения транспорта серотонина, гиперсеротонинемия, снижение центральной серотонинергической чувствительности) [9].

До определенного периода головной мозг может развиваться относительно нормально, и психомоторное развитие ребенка в целом соответствует возрасту. Но при достижении критических для каждой определенной ситуации сроков под действием экзогенных и/или эндогенных факторов возникает снижение возможности адекватной переработки информационных потоков. Не получая достаточного субстрата для дальнейшего развития, ЦНС за счет реализации механизмов нейропластичности начинает самоиндуцированную гиперстимуляцию в «немых» зонах, которые отвечают за становление второй сигнальной системы и социального взаимодействия [18]. В результате так-

же формируются своеобразные замкнутые реципрокные круги, состоящие из закрепившегося примитивного способа восприятия информации, отсутствия возможности его перестройки на иные, избыточности реализации этого способа и последующей своеобразной вторичной атрофии как других способов (т.е. нейробиохимических межнейронных каналов) сенсорного восприятия, так и зон высших корковых центров [9]. Все вышеописанное приводит к еще более выраженной аберрантной синаптической реорганизации. Кроме того, следствием такой гиперстимуляции становится гиперсинхронизация процессов возбуждения, благодаря которой при отсутствии десинхронизации формируется триггер эпилептиформной или эпилептической активности [7].

Таким образом, общей основой как для эпилептогенеза, так и для развития РАС служат аномалии межнейронной коммуникации, опосредованные инверсией нейротрансмиссии, которые наиболее значимо нарушают функционирование отделов, отвечающих за вербально-опосредованное социальное функционирование. Описанные нарушения в нейромедиаторных и нейромодулирующих системах, по сути, сводятся к повышению возбуждения и снижению торможения в ЦНС, что приводит к аномальному процессуальному кодированию в вышеуказанных отделах. В дальнейшем эти нарушения проявляются в расстройстве развития высших психических функций, а также в склонности к формированию эпилептиформной активности и триггера эпилептических приступов. Все вышеописанное может служить объяснением высокой частоты коморбидности эпилепсии и РАС.

#### Вариативность фенотипа «эпилепсия–аутизм»

Как уже было сказано, существует несколько основных вариантов сочетания РАС и эпилепсии, развитие которых обусловлено патофизиологическими аспектами каждой из нозологий и их причинно-следственным взаимоотношением:

- РАС и эпилепсия взаимосвязаны, могут быть проявлением одного и того же генетического дефекта или раннего органического повреждения ЦНС (синдром ломкой X-хромосомы, туберозный склероз, синдромы Ретта и Ангельмана);
- РАС — следствие эпилепсии (эпилептической энцефалопатии), начинающейся или распространяющейся на развивающиеся нейронные сети, ответственные за коммуникацию и социальное поведение (синдром Веста, варианты синдрома Ландау–Клеффнера: эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во время медленного сна, аутистический и дезинтегративный эпилептиформный регресс и др.);
- развитие эпилепсии (судорожного синдрома) у ребенка с идиопатическим РАС [25].



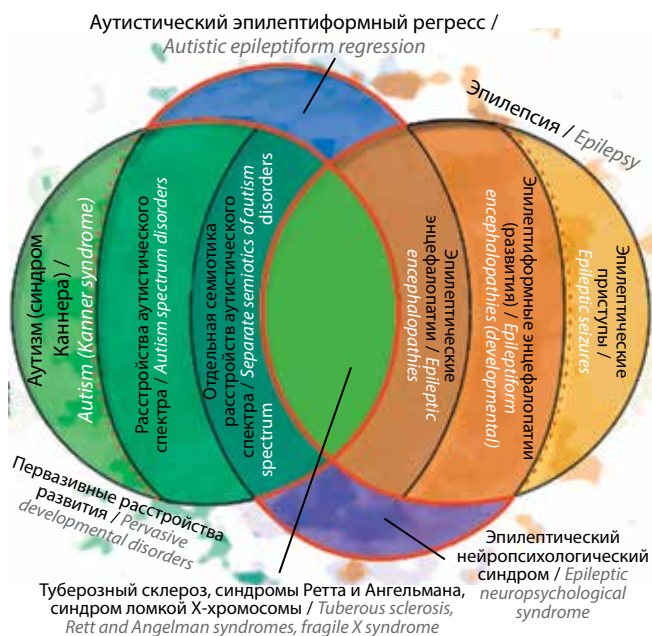


Рис. 2. Нозологические формы заболеваний, формирующие коморбидный фенотип «эпилепсия—аутизм»

Fig. 2. Disease forms creating the comorbid phenotype “epilepsy—autism”

Для большей наглядности мы представили соотношение патологий, формирующих коморбидность эпилепсии и первизивных расстройств развития, основным представителем которых является аутизм, а также варианты их сочетания в виде диаграммы (рис. 2).

Как видно из диаграммы, ядро коморбидного фенотипа «эпилепсия—аутизм» составляют формы с установленным генетическим дефектом, сопряженным со структурной патологией ЦНС. Однако при этом указанный фенотип может формироваться и другими путями. Так, в клинической картине эпилептических либо эпилептиформных энцефалопатий часто встречаются отдельные симптомы, характерные для РАС, что носит название приобретенного эпилептического нейропсихологического синдрома [4]. С другой стороны, РАС (или отдельная семиотика этого первизивного расстройства развития) могут развиваться на фоне эпилептиформных изменений биоэлектрической активности головного мозга. В подобных случаях диагностируется аутистический эпилептиформный (а в случае регистрации клинических приступов — эпилептический) регресс [12]. Таким образом, вариативность фенотипа «эпилепсия—аутизм», с одной стороны, объясняет высокую распространенность этой коморбидности, а с другой — служит апостериорным доказательством тесной патофизиологической взаимосвязи 2 изучаемых нозологий.

Высокая частота коморбидности РАС и эпилепсии делает их более тяжелыми с точки зрения течения и прогноза. Это требует разработки оптимальных подходов к терапии, которая будет обладать одновременным воздействием на оба процесса, что минимизиру-

ет частоту нежелательных побочных явлений и снизит лекарственную нагрузку на организм [20]. Для решения сложных вопросов о тактике ведения коморбидных пациентов необходима консолидация специалистов неврологического, психиатрического и нейрофизиологического профиля.

### Заключение

1. Высокая частота встречаемости фенотипа «эпилепсия—аутизм» обусловлена сходством патофизиологических механизмов развития каждой из нозологий. Общей основой как для эпилептогенеза, так и для развития РАС служат аномалии межнейронной коммуникации, опосредованные инверсией нейротрансмиссии. Нарушения в нейромедиаторных и нейромодулирующих системах сводятся к повышению возбуждения и снижению торможения в ЦНС, что приводит к аномальному процессуальному кодированию. В аспекте формирования фенотипа «эпилепсия—аутизм» наиболее значимо расстройство функционирования отделов, отвечающих за вербально-опосредованное социальное функционирование. Подобные расстройства проявляются в отставании развития высших психических функций, а также в склонности к формированию эпилептиформной активности и триггера эпилептических приступов. Существует несколько основных вариантов сочетания РАС и эпилепсии, развитие которых обусловлено их причинно-следственным взаимоотношением.
2. Ядро коморбидного фенотипа «эпилепсия—аутизм» представлено формами с установленным генетическим дефектом, сопряженным со структурной патологией ЦНС. Однако возможны и другие пути формирования такого фенотипа. Так, в клинической картине эпилептических либо эпилептиформных энцефалопатий часто встречаются отдельные симптомы, характерные для РАС, что носит название приобретенного эпилептического нейропсихологического синдрома. С другой стороны, РАС (или отдельная семиотика этого первизивного расстройства развития) могут развиваться на фоне эпилептиформных изменений биоэлектрической активности головного мозга. В подобных случаях диагностируется аутистический эпилептиформный (а в случае регистрации клинических приступов — эпилептический) регресс.
3. Вариативность фенотипа «эпилепсия—аутизм», с одной стороны, объясняет высокую распространенность этой коморбидности, а с другой — служит апостериорным доказательством тесной патофизиологической взаимосвязи 2 отдельных патологий.
4. Высокая частота коморбидности РАС и эпилепсии делает их более тяжелыми с точки зрения течения и прогноза. Это требует разработки оптимальных



подходов к терапии, которая будет обладать одно-  
временным воздействием на оба процесса, что ми-

нимизирует частоту нежелательных побочных яв-  
лений и снизит лекарственную нагрузку на организм.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: МИА, 2007. 66 с. [Guzeva V.I. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal disorders in children. Moscow: MIA, 2007. 66 p. (In Russ.).]
2. Елагиных Е.С. Симптоматическая эпилепсия у детей. Саратовский научно-медицинский журнал 2014;10(2):318–9. [Elaginykh E.S. Symptomatic epilepsy in children. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Research 2014;10(2):318–9. (In Russ.).]
3. Заваденко Н.Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией: интеллектуальная недостаточность и аутизм. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2017;9(4):64–71. [Zavadenko N.N. Disorders of neuropsychiatric development in children with epilepsy: intellectual disability and autism. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2017;9(4):64–71. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.064-071.]
4. Зенков Л.Р. Нейропатфизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010;(2):26–32. [Zenkov L.R. Neuropathophysiology of epileptic encephalopathies and nonparoxysmal epileptic disorders and principles of their treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2010;(2):26–32. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2010-80.]
5. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;106(2):4–12. [Karlov V.A. Epileptic encephalopathy. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2006;106(2):4–12. (In Russ.).]
6. Кордонская И.С., Ермаков А.Ю. Идиопатические генерализованные эпилепсии с дебютом в детском возрасте. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009;54(2):38–44. [Kordonskaya I.S., Ermakov A.Yu. Idiopathic generalized epilepsy with onset in childhood. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2009;54(2):38–44. (In Russ.).]
7. Кот Д.А., Шалькевич Л.В. Атипичная эволюция доброкачественной эпилепсии детского возраста с центрально-височными спайками как проявление эпилептической энцефалопатии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(2):45–51. [Kot D.A., Shalkevich L.V. Atypical evolution of benign childhood epilepsy with central-temporal spikes as a manifestation of epileptic encephalopathy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2014;(2):45–51. (In Russ.).]
8. Кудляч А.И., Шалькевич Л.В., Литвинова О.С. Использование противозепилептических лекарственных средств у детей с коморбидностью эпилепсии и расстройств аутистического спектра. Международный неврологический журнал 2018;7(101):34–41. [Kudlach A.I., Shalkevich L.V., Litvinova O.S. Use of anti-epileptic drugs in children with epilepsy and autism spectrum disorders. Mezhdunarodniy nevrologicheskii zhurnal = International Neurological Journal 2018;7(101):34–41. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0713.7.101.2018.1496664.]
9. Кудляч А.И., Шалькевич Л.В., Симоненко А.В. и др. Патологическая избыточность двигательного акта: современные представления о патогенезе и подходы к медикаментозной коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;(11):161–7. [Kudlach A.I., Shalkevich L.V., Simonenko A.V. et al. Pathological redundancy of the motor act: current concepts of pathogenesis and approaches to pharmacotherapy. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2017;(11):161–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2017111711161-167.]
10. Марков Д.А., Гельман Т.М. Эпилепсии и их лечение. Минск: Издательство Академии наук БССР, 1954. 294 с. [Markov D.A., Gelman T.M. Epilepsy and its treatment. Minsk: Izdatelstvo Akademii nauk BSSR, 1954. 294 p. (In Russ.).]
11. Мтуи Э., Грюнер Г., Докери П. Клиническая нейроанатомия и неврология по Фицджеральду. Пер. с англ. под ред. Ю.А. Щербука и А.Ю. Щербука. М.: Издательство Панфилова, 2018. 400 с. [Mtui E., Gruener G., Dockery P. Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscence. Transl. from Eng. Yu.A. Shcherbuk and A.Yu. Shcherbuk. Moscow: Izdatelstvo Panfilova, 2018. 400 p. (In Russ.).]
12. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие симптомы. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. 680 с. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration and similar syndromes. In: Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. 680 p. (In Russ.).]
13. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия. Русский журнал детской неврологии 2012;(1):3–20. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, and therapy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2012;(1):3–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2012-7-1-3-20.]
14. Мухин К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект классификации эпилептических приступов 2016 года. Русский журнал детской неврологии 2017;(1):8–20. [Mukhin K.Yu. Definition and classification of epilepsy. Draft classification of epileptic seizures 2016. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;(1):8–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20.]
15. Мухин К.Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики. Русский журнал детской неврологии 2016;(2):8–24. [Mukhin K.Yu. Focal cortical dysplasias: clinical and electroneuroimaging characteristics. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11:8–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-8-24.]
16. Петрухин А.С. Эпилепсия: частота в популяции и факторы риска ее развития. В кн.: Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000. С. 44–62, 51–60. [Petrukhin A.S. Epilepsy: prevalence in the population and risk factors. In: Pediatric epileptology: guide for clinicians. Ed. by A.S. Petrukhin. Moscow: Meditsina, 2000. Pp. 44–62, 51–60. (In Russ.).]
17. Психиатрия детского и подросткового возраста. Под ред. К. Гиллберга, Л. Хеллгрена. Рус. изд. под общ. ред. П.И. Сидорова. Пер. со швед. М.: ГЭОТАР-медиа, 2004. 544 с. [Child and adolescent psychiatry. Ed. by

- C. Gillberg, L. Hellgren. Russian edition ed. by P.I. Sidorov. Transl. from Swedish. Moscow: GEOTAR-media, 2004. 544 p. (In Russ.).
18. Шалькевич Л.В., Кот Д.А., Кудлач А.И. Современная концепция патогенеза эпилептических энцефалопатий детского возраста. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа* 2015;2(26):135–44. [Shalkevich L.V., Kot D.A., Kudlach A.I. Current concept of the pathogenesis of childhood epileptic encephalopathies. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa = Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe* 2015;2(26):135–44. (In Russ.)].
  19. Шалькевич Л.В., Кудлач А.И., Волчок В.И. Эпидемиология эпилепсии в детской популяции Республики Беларусь. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016;(11):98–102. [Shalkevich L.V., Kudlach A.I., Volchok V.I. Epidemiology of epilepsy in the pediatric population of the Republic of Belarus. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2016;(11):98–102. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201611611198-102.
  20. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioral disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016;46–52. DOI: 10.1684/epd.2016.0817.
  21. Asperger H., Archiv F. Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Psychiatrie* 1944;117:76.
  22. Avanzini G., Manganotti P., Meletti S. et al. The system epilepsies: A pathophysiological hypothesis. *Epilepsia* 2012;53(5):771–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03462.x.
  23. Chao H.T., Chen H., Samaco R.C. et al. Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. *Nature* 2010; 468:263–9. DOI: 10.1038/nature09582.
  24. Choudhury P.R., Lahiri S., Rajamma U. Glutamate mediated signaling in the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100:841–9. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.06.023.
  25. Deonna T., Roulet-Perez E. Epilepsy and autistic disorders. In: *The neuropsychiatry of epilepsy*. Eds.: M. Trimble, B. Schmitz. 2<sup>nd</sup> edn. Cambridge University Press, 2011. Pp. 24–38.
  26. Deonna T., Zesiger P., Davidoff V. et al. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:595–603.
  27. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Dis* 2000;2(1):45–9.
  28. Engel J.Jr., Dichter M.A., Schwartzkroin P.A. Basic Mechanisms of Human Epilepsy. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2<sup>nd</sup> edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. Pp. 495–508.
  29. Fejerman N., Caraballo R., Tenembaum S. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia* 2000;4:380–90.
  30. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4): 475–82. DOI: 10.1111/epi.12550.
  31. Fisher R.S., Boas W.V.E., Blume W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–2. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
  32. Gabis L., Pomeroy J., Andriola M.R. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav* 2005;7:652–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.08.008.
  33. Giannotti F., Cortesi F., Cerquiglini A. et al. An Investigation of sleep characteristics, EEG abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism. *J Autism Dev Disord* 2008;38:1888–97. DOI: 10.1007/s10803-008-0584-4.
  34. Hagberg B., Aicardi J., Dias K. et al. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983;14(4):471–9.
  35. Harris K.M., Mahone E.M., Singer H.S. Nonautistic motor stereotypies: Clinical features and longitudinal follow-up. *Pediatric Neurol* 2008;38(4):267–72. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.12.008.
  36. Kim H.L., Donnelly J.H., Tournay 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;47:394–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00434.x.
  37. Klin A. Autism and Asperger syndrome: an overview. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(1): S3–11. DOI: 10.1590/S1516-44462006000500002.
  38. Lewis M., Kim S.J. The pathophysiology of restricted repetitive behavior. *J Neurodevel Dis* 2009;1(2):114–32. DOI: 10.1007/s11689-009-9019-6.
  39. McVicar K.A., Ballaban-Gil K., Rapin I. et al. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology* 2005;65:129–31. DOI: 10.1212/01.wnl.0000167193.53817.0f.
  40. Morrell F. Kindling and synaptic plasticity: The legacy of Graham Goddard. Cambridge: Birkhauser Boston, 1991. 304 p.
  41. Panayiotopoulos C.P. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(9):57–66. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00314.x.
  42. Pierce K., Courchesne E. Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism. *Biol Psychiatry* 2001;49(8):655–64.
  43. Robinson P.D., Schutz C.K., Macciardi F. et al. Genetically determined low maternal serum dopamine B-hydroxylase levels and etiology of autism spectrum disorders. *Am J Med Genet* 2001;100:30–6.
  44. Rossignol D.A., Frye R.E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012;17(3):290–314. DOI: 10.1038/mp.2010.136.
  45. Steffenburg S., Steffenburg U., Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: comorbidity, pre- and perinatal background, and seizure characteristics. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:724–30.
  46. Taira T., Lamsa K., Kaila K. Posttetanic excitation mediated by GABA(A) receptors in rat CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 1997;77(4):2213–8. DOI: 10.1152/jn.1997.77.4.2213.
  47. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau-Kleffner syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5<sup>th</sup> edn. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext. 2012. Pp. 255–275.
  48. Tuchman R., Cuccaro M., Alessandri M. Autism and epilepsy: Historical perspective. *Brain Dev* 2010;32:709–18. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.04.008.
  49. Wing L., Gould J., Gillberg C. Autism spectrum disorders in the DSM-V: Better or worse than the DSM-IV? *Res Devel Dis* 2011;32:768–73. DOI: 10.1016/j.ridd.2010.11.003.

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

**Статья поступила:** 08.04.2019. **Принята к публикации:** 08.01.2020.  
**Article submitted:** 08.04.2019. **Accepted for publication:** 08.01.2020.