

УДК 616.853.3-053.36-07-08

Л.Г. Кирилова, Л.І. Ткачук, О.О. Мірошников,
І.О. Грабовенська, Л.Ю. Сілаєва, О.О. Юзва

Діагностика когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектра у дітей раннього віку

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):106-111; doi 10.15574/PP.2016.66.106

На основі аналізу сучасної наукової літератури наведено дані про етіологію, патогенез, клінічні особливості когнітивної епілептиформної дезінтеграції — особливого варіанта розладу аутистичного спектра. Запропоновано алгоритм діагностики даного стану в дітей на основі проведення комплексного клінічного обстеження з використанням магнітно-резонансної томографії головного мозку, електроенцефалографічного моніторингу в період активності і сну, визначення рівня нейромедіатора гамма-аміномасляної кислоти. Методом магнітно-резонансної томографії виявлено специфічні зміни структури головного мозку (макроцефалія, гіперплазія мозочка, гіпоплазія мозолистого тіла, гіпоплазія таламуса тощо) і специфічну епілептиформну активність на електроенцефалографії в період активності й сну (зміни фокального характеру в лобово-центральної і лівій скроневій областях) за відсутності або з рідкими епілептичними нападами. Розроблені схеми діагностики дають змогу своєчасно встановити діагноз когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектра і призначити патогенетичне лікування з використанням препаратів нейрометаболічної та нейропротекторної дії, а також антиконвульсантів.

Ключові слова: когнітивна епілептиформна дезінтеграція, епілептичні енцефалопатії, розлади аутистичного спектра.

Вступ

Когнітивні функції — це складні інтегративні процеси клереробки зовнішньої інформації, за допомогою яких відбувається пізнання світу та забезпечується взаємодія з ним. Процес когніції включає чотири основні компоненти: сприйняття інформації, увагу, аналіз інформації, запам'ятовування і збереження інформації; обмін інформацією; побудову і здійснення програми дій. Погіршення в одній або декількох вказаних сферах, тобто зниження мнестичних та інтелектуальних здібностей, відповідно до вікової норми, свідчить про когнітивні розлади [3].

В останні десятиріччя незалежні дослідження, проведені у США, Великій Британії, Німеччині, Росії та інших країнах у сферах дитячої неврології та дитячої психіатрії, виявили групу хворих із вираженою дисфункцією мозку, яка характеризується когнітивною недостатністю, порушенням мовлення й поведінки, що виникають без видимої причини. Дані світової наукової літератури і результати попередніх багаторічних власних досліджень дають підстави стверджувати, що в багатьох випадках в основі когнітивного регресу дітей дошкільного віку лежать епілептичні енцефалопатії.

Епілептичні енцефалопатії — це тяжкі ураження головного мозку, що проявляються: 1) пароксизмальною, часто агресивною активністю на електроенцефалографії (ЕЕГ); 2) епілептичними нападами, зазвичай поліморфними та резистентними до антиконвульсивної терапії; 3) когнітивним, поведінковим та неврологічним дефіцитом, нерідко стійким [1].

Для визначення особливого варіанту розладів вищих психічних функцій у хворих з епілептиформною активністю на ЕЕГ без епілептичнихпадів у російськомовній науковій літературі введено термін «когнітивна епілептиформна дезінтеграція» (КЕД). Когнітивна епілептиформна дезінтеграція — це комплекс набутих порушень вищих психічних функцій у дітей, асоційованих із вираженою епілептиформною активністю на ЕЕГ при відсутності у них епілептичнихпадів; при цьому допускаються поодинокі епілептичні напади в анамнезі [4].

Одним із варіантів КЕД є аутистичний епілептиформний регрес — стан, що характеризується розвитком тяжких комунікативних порушень у дітей унаслідок постійної продовженої епілептиформної активності на ЕЕГ

[1, 2]. Отже, у багатьох випадках до розвитку розладів аутистичного спектра (РАС) може призводити КЕД, при якій може не спостерігатися епілептичнихпадів, але визначається епілептиформна активність при ЕЕГ-дослідженні, а також структурні або метаболічні зміни в центральній нервовій системі (ЦНС).

Розлади аутистичного спектра визначаються як гетерогенна група порушень розвитку нервової системи, що мають різноманітну етіологію, але характеризуються загальними симптомами, пов'язаними з порушеннями соціальної взаємодії, комунікації та поведінки (зокрема, стереотипність і обмеженість дій або інтересів) [4]. Таким чином, РАС розглядається як комплекс порушень у комунікативній, соціальній та поведінковій сферах, в основі якого лежить взаємодія генетичних факторів і чинників навколишнього середовища, що призводять до порушення розвитку нервової системи як у пренатальний, так і в постнатальний періоди [20].

За даними К.Ю. Мухіна, можна виділити три основні причини розвитку КЕД у дітей:

- генетично детерміновані порушення процесів дозрівання головного мозку;
- порушення нейрональних зв'язків, обумовлене постійною тривалою епілептиформною активністю на ЕЕГ;
- морфологічні зміни в мозку, обумовлені патологією пренатального розвитку [4].

Взаємозв'язок РАС та епілептиформної дезінтеграції в дітей є предметом пильної уваги і вивчення багатьох дослідників у галузі психоневрології дитячого віку. Останні дані підтверджують факт невизначеності стосовно алгоритму діагностики та лікування КЕД у дітей. Також складною та невивченою до кінця проблемою є диференціальна діагностика між КЕД та РАС.

Висока частота епілептиформних змін на ЕЕГ у дітей РАС виявляється в багатьох дослідженнях, але чітка концепція, яка пояснює це явище, до цього часу не сформована. Деякі дослідники вважають епілептиформні зміни на ЕЕГ потенційним фактором розвитку РАС, інші зазначають, що подібні зміни характерні переважно для пацієнтів із РАС та інтелектуальною недостатністю [18, 32], треті наголошують, що тільки часті епілептичні напади можуть бути причиною розладів когнітивних функцій при РАС [11].

Наявність поведінкових порушень (гіперактивність і драгтивність) у дітей з РАС деякі дослідники пов'язують із присутніми епілептичними нападами, але не з епілептиформними змінами на ЕЕГ [8], на противагу цьому, інше дослідження пов'язує агресивність і стереотипні рухи в таких дітей з присутніми епілептиформними змінами на ЕЕГ без клінічних епілептичнихпадів [24].

На думку американського фахівця у сфері РАС і епілепсії Аму Врукса-Кауала, «...незалежно від і в доповнення до генетично зумовлених порушень синаптичної пластичності в мозку, який розвивається, можуть виникати зміни, зумовлені епілептогенезом, які можуть призводити до порушень синаптичної пластичності і сприяти розвитку РАС». Епілептогенез і епілептичні напади, що відбуваються в головному мозку, порушують нормальний перебіг процесів розвитку ЦНС, включаючи синаптичний прунінг, витончення дендритів і аксонів та дозрівання рецепторів іонних каналів [9].

Одним із негативних ефектів впливу епілептогенезу на мозок є порушення роботи нейротрансмітерних систем. Зокрема, під впливом виниклих у ранньому віці епілептичнихпадів відбувається зміна дії гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) на нейрони гіпокаму СА1 з деполаризуючої (інгібуючої) на гіперполаризуючу. Деполаризуюча дія ГАМК є критично важливою для багатьох нормальних процесів розвитку, включаючи проліферацію нейронів, міграцію, таргетинг і синаптогенез. Можливо, що зміни збуджуючих і гальмівних процесів у синапсах також можуть сприяти розвитку епілептичнихпадів і РАС у дозріваючому мозку. Таким чином, у багатьох випадках саме епілептична енцефалопатія (епілептиформна активність і епілептичні напади), що розвиваються в генетично скомпрометованому мозку, є фактором, який призводить до тяжких когнітивних та поведінкових порушень і формування РАС [19, 28].

До розвитку РАС у дітей можуть призводити як епілептичні енцефалопатії, що супроводжуються резистентними епілептичними нападами (наприклад синдром Веста), так і наявність персистуючої епілептиформної активності на ЕЕГ за відсутностіпадів (епілепсія з електричним епілептичним статусом у фазу повільного сну – синдром ЕСЕС, набута епілептична афазія – синдром Ландау–Клеффнера). У дослідженні поширеності РАС у дітей з епілепсією виявлено 15 з 236 пацієнтів (7%), які мали ознаки РАС [29].

У ранній діагностиці КЕД у дітей найважливіше значення мають збір анамнезу та огляд. Ранні симптоми, які можуть виявлятися у віці 6–12 міс., такі: знижений зоровий контакт; відсутність інтересу до обличчя оточуючих; зниження ініціативи в соціальних контактах; відсутність емоційного виразу обличчя, посмішки, емоційних забарвлень голосу; затримка розвитку гуління та лепету; зниження частоти вокалізацій; аномальні пози та рухи, одноманітність рухів; м'язова гіпотонія; знижена координація рухів; гіперактивність; пасивна поведінка та відсутність дослідницької поведінки; зниження уваги [24].

Відомий фахівець із проблем дитячої епілептології R. Tuchman зазначає, що епілепсія та РАС часто поєднуються в одного пацієнта, тому важливим є ідентифікація як епілепсії в дітей з РАС, так і навпаки. У дітей з епілептичними енцефалопатіями ризик розвитку РАС є вищим, а його перші ознаки можуть виявлятися у віці до 1 року у вигляді затримки розвитку соціальних функцій. Діти з епілепсією, що мають інтелектуальну недостатність, мають вищий ризик розвитку РАС, проте в значній кількості випадків можливий розвиток РАС при збереженні

несоціальних когнітивних функцій. Також автор підкреслює важливість ранньої поведінкової та психосоціальної реабілітації в поєднанні з медикаментозним лікуванням епілептичнихпадів [31].

Розлади аутистичного спектра в переважній більшості досліджень пов'язані з незрілістю мозку. Використання методик функціональної нейровізуалізації, об'ємної кількісної магнітно-резонансної томографії (МРТ), кількісної ЕЕГ показує порушення нормальних зв'язків усередині лімбікостріарних «соціальних систем мозку», що включають префронтальну лобну кору, парієтальні ділянки півкуль, вентральну і конвекситуальну скроневу кору та їх підкоркові міжпівкульні зв'язки і зв'язки з мозочком [13]. Визначена також роль ураження і дисфункції потиличної та задніх відділів тім'яно-скроневої кори, особливо правої півкулі, що здійснює візю- та аудіогностичні функції, необхідні для ідентифікації знайомої особистості, розпізнавання обличчя, а також цілеспрямованої уваги, що є основою здійснення адекватних соціоемоційних взаємодій [7]. Крім порушень макровзаємодій функціональних ділянок та ядер мозку при РАС, порушуються мікровзаємодії в структурі макро- і мікроколонок нейронів, які створюють морфофункціональну основу інтегративної діяльності окремих ділянок кори. Дисконективна модель аутичних розладів пояснює їх як нейродинамічне порушення зв'язків основних когнітивних ланок мозку. Звідси стає зрозумілим наявність великої кількості фактів, які вказують на тісний зв'язок РАС з епілептичними порушеннями, оскільки саме вони найбільше впливають на інтегративні нейрональні взаємодії [10]. У багатьох дослідженнях відмічається, що лікування, спрямоване на подавлення епілептиформної активності, призводить до значного клінічного покращення у дітей з РАС [1, 33].

Останні дані закордонних досліджень із використанням сучасних методів нейровізуалізації доводять, що в основі розвитку РАС лежать складні порушення розвитку головного мозку, серед яких аномалії інтеграції інформації в нейрональних мережах мозку, а також порушення розвитку первинної кори мозку [6].

Лонгітюдні дослідження свідчать, що аномально збільшені обсяги мозку і збільшення темпів зростання мозку в дітей з РАС наявні лише в ранньому дитинстві та в значно меншій кількості дітей, ніж вважалося раніше. Існують нові дані, що підтверджують порушення мікроструктури білої речовини, збільшення мигдалевидного тіла мозку, а також недостатність анатомо-функціональних систем задніх мозкових ділянок. Таким чином, існують достовірні свідчення наявності порушень у задніх відділах мозку та недостатності нейрональних систем у дітей з РАС перших 2 років життя та дітей старшого віку, а також дисфункції в ділянках первинної кори [30].

Встановлено, що діти з РАС мають порушену організацію і функціонування великомасштабних нейронних систем, необхідних для виконання складних багатокомпонентних завдань. Порушення їх функціонування запобігає глобальній взаємодії структур мозку, яка необхідна для ефективного виконання таких завдань [14]. Порушення функціонування нейронних систем призводить до порушення вищої обробки сенсорної інформації та аномальних поведінкових реакцій. Органічним субстратом функціональних порушень є структурні аномалії зв'язків між ділянками мозку, у тому числі порушення мієлінізації [25, 27]. Особливо важливими ділянками, які забезпечують когнітивний контроль поведінки, є передня частина поясної звивини і вентролатеральна префронтальна кора.

Повздовжні дослідження із застосуванням методів нейровізуалізації, проведені закордонними дослідниками в дітей раннього віку з високим ризиком розвитку РАС (таких які мали старшого сиблінга з РАС), а також у маленьких дітей з РАС після встановлення діагнозу, засвідчили, що середній обсяг мозку дітей високого ризику, в яких згодом розвинувся РАС, був нормальним у 6–9 міс., але збільшувався у 12–15 міс. Найбільш інтенсивне збільшення обсягу мозку відмічалось у період 6–24 міс. Середній обсяг ліквору в субарахноїдальному просторі був збільшеним у віці 6 міс., особливо над лобними ділянками мозку, і залишався збільшеним у віці 18–24 міс. [16, 22].

Надмірна кількість ліквору в субарахноїдальному просторі у 6 міс. є предиктором більш тяжких проявів РАС у віці 24 міс. Збільшення лікворних просторів і мозкового обсягу можуть сприяти аномально збільшеному обводу голови, який спостерігається протягом перших 2 років життя в деяких дітей з РАС [16]. Однак у великому проспективному дослідженні обводу голови в немовлят із високим ризиком розвитку РАС, протягом перших 3 років життя, не було встановлено, що прискорений ріст голови протягом 1-го року життя є предиктором розвитку РАС [17].

Середній загальний об'єм мозку помірно збільшується в ранньому дитинстві, але потім зменшується в дітей з РАС, на відміну від типового розвитку. Зменшення загальної мозкової обсягу при РАС у пізньому дитинстві відбувається переважно через зниження росту обсягу білої речовини півкуль мозку [23].

З огляду на вищевикладені дані літератури можна зробити висновок, що патогенез КЕД є складним і багатокомпонентним. Тому розробка способу ранньої діагностики цієї патології в дітей з РАС є важливою для початку раннього патогенетично-обґрунтованого лікування КЕД, а це сприятиме зменшенню формування інвалідизації та соціальної дезадаптації, поліпшенню якості життя дитини та її родини, значних невинуватих фінансових витрат.

Співробітники відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» протягом останніх 7 років працюють над проблемами діагностики та лікування когнітивної епілептиформної дезінтеграції в дітей з РАС. У відділенні виконується НДР «Розробити алгоритми ранньої діагностики і комплексної терапії РАС у дітей на підставі вивчення механізмів їх розвитку». Розроблено і апробовано спосіб діагностики КЕД із РАС у дітей дошкільного віку із застосуванням МРТ головного мозку, рутинної ЕЕГ та ЕЕГ-моніторингу в період активності та нічного сну, дослідження рівня ГАМК у крові. У клініці ми спостерігаємо пацієнтів із РАС, у тому числі в поєднанні з епілептичними нападами. Раніше ми вже звертали до проблеми взаємозв'язку РАС і епілептичних енцефалопатій, окресливши нашу думку: в більшості випадків у дітей раннього віку саме резистентні епілептичні напади, або персистуюча епілептиформна активність, призводять до формування РАС [5].

В основі розробленого нами алгоритму діагностики КЕД із РАС у дітей раннього і дошкільного віку лежить проведення комплексного клінічного та патопсихологічного обстеження з використанням додаткових інструментальних і лабораторних методів обстеження: МРТ головного мозку, з додатковим проведенням оцінки виявлених структурних змін, рутинна ЕЕГ, ЕЕГ-моніторинг у період активності та сну дитини.

При обстеженні методом МРТ найчастіше спостерігаються одиничні або множинні вогнища в різних ділянках

паренхіми головного мозку, формування ділянок перивентрикулярної лейкомаляції, описані нейрорадіологами як ураження дисмієлогенного (затримка процесів мієлінізації) та перинатального гіпоксично-ішемічного генезу; атрофічні зміни кори півкуль головного мозку, арахноїдальні кісти, кіста шишкоподібної залози, атрофічні зміни скроневих ділянок, макроцефалія, гіперплазія мозочка та хробака мозочка, гіпоплазія мозолистого тіла (переважно його задніх і середньо-сагітальних відділів), гіперплазія мигдалевого тіла, відносна гіпоплазія таламусу.

МРТ головного мозку має проводитися на МР-томографі з напруженістю магнітного поля не менше 1,5Т і наявністю 16 каналів. 1,5Т апарати — це золотий стандарт МРТ діагностики в усьому світі, вони дають більш широкую зону дослідження при мінімальній різниці в якості від 3-теслових систем. Другий важливий момент, що впливає на якість і швидкість досліджень, — це кількість каналів в апараті, яка дає змогу використовувати котушки нового покоління, як, наприклад, 16-канальна котушка для дослідження голови та шиї. Мінімальна кількість послідовностей при виконанні МРТ дітям із КЕД і РАС має включати принаймні 3 різні послідовності (T1, T2, і FLAIR) у 3 різних площинах. У дітей з епілептичними нападами (або при підозрі на їх наявність), МРТ повинна включати режим FLAIR послідовності (у дітей від 2 років) і T1-тонкі розрізи (1 мм) у фронтальній площині.

Дисміграційні порушення розвитку кори великих півкуль проявляються симптомами когнітивної дезінтеграції середнього і тяжкого ступеня. Їх симптоматика багато в чому залежить від локалізації порушень структури мозку і від їх поширеності. На вираженість неврологічних розладів може вплинути поширеність (площа, об'єм) порушень архітектоники головного мозку, відомих у нейроморфології як мальпозиція і мальорієнтація. На жаль, ці зміни погано візуалізуються на рутинному МРТ і потребують застосування специфічних нейровізуалізаційних методик.

Характер змін мозолистого тіла (ураження задніх відділів) корелює з аномаліями в обсязі задніх відділів головного мозку (тобто парієтальної, тім'яної і потиличної ділянок півкуль) у дітей з РАС. При цьому можливе як збільшення розмірів відповідних ділянок, так і їх атрофічні зміни (які ми спостерігали значно частіше). Оскільки через мозолисте тіло проходять корково-калозальні волокна, які з'єднують півкулі, зміни в розмірах задніх ділянок мозку викликають паралельні зміни у відповідних відділах мозолистого тіла. У нашому дослідженні ми виявили подібні структурні зміни у 13 (15,7%) пацієнтів, що підтверджує дані світової літератури.

При проведенні ЕЕГ-моніторингу в період активності та сну в дітей з КЕД і РАС без епілептичних нападів епілептиформні зміни виявляються у 36%, а за наявності нападів — у 89%. Тоді як при проведенні рутинної ЕЕГ у дітей із КЕД і РАС епілептиформні зміни виявляються у 18% (переважно в дітей з епілептичними нападами).

На ЕЕГ виявлялися грубі епілептиформні зміни фокального характеру з локалізацією в лобно-центрально-ніх ділянках, частіше зліва та в лівій скроневій ділянці. У дітей з явними епілептичними нападами можуть фіксуватися білатерально синхронні спалахи високоамплітудних повільних хвиль із максимумом амплітуди в лобно-центрально-ніх відведеннях.

При проведенні ЕЕГ досліджуються п'ять діапазонів частот: дельта (1,5–3,5 Гц), тета (3,5–7,5 Гц), альфа (7,5–12,5 Гц), бета (12,5–30 Гц) і гамма (30–70 Гц). Крім того, хоча він і не входить у стандартну класифікацію частот, досліджують альфаподібний ритм, так званий мю-

ритм, що ретельно вивчається при РАС. Вважають, що мю-ритм відображає функцію системи дзеркальних нейронів (MNS), дисфункція яких розглядається як механізм виникнення соціального дефіциту.

Після проведення контрольних обстежень дітям, яким вперше призначалась протисудомна терапія, у т.ч. тих, в яких клінічно епілептичних нападів не було, виявлено значне зниження індексу патологічної активності, зменшення явищ загальної дезорганізації та дизритмії.

Співпадіння локалізації епілептичних розрядів у структурах, що відповідають за вищі психічні функції, зв'язок у часі між клінічними проявами та появою епілептиформних змін на ЕЕГ, ефект від протисудомної терапії підтверджують певну роль епілептиформних змін у розвитку даної категорії порушень.

Отже, в основі розробленого нами алгоритму діагностики КЕД із РАС у дітей раннього та дошкільного віку лежить проведення комплексного клінічного та патопсихологічного обстеження з використанням додаткових інструментальних та лабораторних методів обстеження: МРТ головного мозку, з додатковим проведенням оцінки виявлених структурних змін, рутинна ЕЕГ, ЕЕГ-моніторинг у період активності та сну в дитини.

В якості ілюстрації наводимо приклад клінічного спостереження дитини з КЕД, що призвела до розвитку РАС.

Клінічний випадок. Хлопчик О., 2 роки 10 міс., госпіталізований у клініку дитячої психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» зі скаргами матері на наявність у дитини затримки психомовленнєвого розвитку (не розмовляє), недоступність контакту (не реагує на власне ім'я, не виконує інструкції), гіперактивність поведінки, розгальмованість, виражені прояви негативізму, аутоагресії (плескає себе долонями і кулаками по обличчю), стереотипні рухи руками, відсутність навичок охайності.

З анамнезу відомо, що дитина народилась від третьої вагітності (перша — закінчилась мимовільним аборт, від другої народилася дівчинка 5 років, здорова). Вагітність ускладнена багатоводдям, гіпертонусом матки (на 15–17 тиж.), носійством ЦМВ-інфекції, оперативним втручанням із приводу мастопатії під загальним наркозом на 8-му місяці. Пологи в терміні 39 тиж. фізіологічні, стрімкі. Закричав після народження відразу. За шкалою Апгар отримав 8–9 балів. Маса тіла при народженні — 3500 г, зріст — 51 см. Виписаний з пологового будинку на третю добу. Розвивався до 1 року відповідно до вікових норм. В 1 рік не було вказівного жесту. До 1 року вимовляв окремі слова, але згодом перестав. У віці 1 рік 3 міс. у дитини виникла аутоагресивна поведінка (билася головою об стіну), міг їсти неїстівні речі, не реагував на оточуючих, з'явилися протестні реакції та негативізм. Ходити почав в 1 рік з опорою на носки. В 1 рік 3 міс. переніс стоматит, фарингіт із лихоманкою до 39 С. Зі слів матері, періодично відмічалися пароксизми під час нічного сну у вигляді здригань, рухів нижніх кінцівок (з 1 року), також удень помічала епізоди «застигань» тривалістю до 1 хв. (приблизно з 2 років). Отримувач ноофен, лецитін, магне В6, з позитивним ефектом. Обстежений у медико-генетичному центрі м. Харків. Висновок «Порушення обміну сірковмісних амінокислот. Гіпергомоцистеїнемія. Дефіцит фолієвої кислоти. Мітохондріальна дисфункція. Сімейний анамнез не обтяжений».

При огляді: загальний стан дитини не порушений. Контакт знижений, не відповідає на запитання. Говорить окремі слова. Виконує прості інструкції вибірково. На власне ім'я не реагує. Поведінка розгальмована, гіпе-

рактивна, з проявами аутистичної. Сюжетна гра відсутня. Любить маніпулювати неігровими предметами. Є рухові стереотипії, переважно у верхніх кінцівках, прояви аутоагресії (кусає кулак, б'є себе долонями по обличчю). Вибірковий у їжі. Обвід голови — 51 см. За предметом слідкує. Фотореакція жива, симетрична. Ковтання, фонація не порушені. Функції черепних нервів без патології. Мікроаномалії (закруглений кінчик носа, голубі склери, припухлі щоки та повіки, антимонолоїдний розріз очей). Сидить самостійно, ходить. М'язові тонус та сила помірно знижені, D=S. Сухожилкові рефлексивні живі, D=S. Опора при ході на кінчики пальців. Черевні рефлексивні живі.

У відділенні дитини проведено загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, електрокардіограму (ЕКГ), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП): патологічних відхилень не виявлено. Дитина оглянута оториноларингологом: патологія слуху відсутня; окулістом: патологія зору відсутня.

Дитині проведено відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну. Висновок «Фази та патерни сну збережені». У 2–3-й фазах поряд із сонними веретенами та деформованими К-комплексами — епілептиформна активність у вигляді множинних мультирегіональних незалежних комплексів спайк-хвиля (частота — 3–5 Гц), амплітудою до 100 мкВ у скронево-центрально-тім'яних відведеннях, білатерально з переважанням у лівій півкулі. Індекс активності — від 5 до 60 за хвилину, зустрічаються як одиничні комплекси, так і серії до 8 комплексів. Зустрічаються спалахи генералізованих гострих хвиль із максимумом у парасагітальних відділах лобної та центральної ділянок тривалістю до 5 с, які не супроводжуються видимою руховою активністю (рис.).

За даними МРТ головного мозку виявлено ознаки кісти прозорої перетинки, кісти шишкоподібної залози, гіпоплазії задніх відділів мозолистого тіла.

Дитина оглянута психологом та логопедом: наявність РАС із затримкою мовного розвитку.

Консультований генетиком. Проведено аналіз на каріотип, скринінг на метаболічні порушення — патології не виявлено. Рівень ГАМК у крові 15,32 мкг/мл.

Дитині призначено лікування:

1) топамакс — 12,5 мг (1/2 капс.) на ніч 5 днів, потім по 12,5 мг 2 рази/добу тривало;

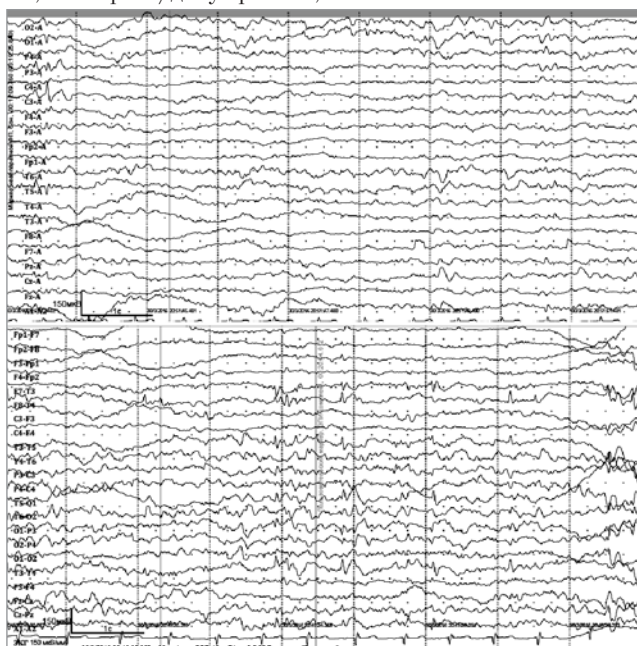


Рис. ЕЕГ дитини з когнітивною епілептиформною дезінтеграцією

- 2) цитофлавін — 1/4 таб. 3 рази/добу 1 міс. або когітум 5 мл 2 рази/добу протягом 1 місяця;
- 3) агвантар — 2,5 мл 2 рази/добу протягом 1 місяця;
- 4) гліцисед — 1 таб. 3 рази/добу протягом 1 місяця;
- 5) фолієва — кислота 1 мг 1 раз/добу протягом 1 місяця.

Повторний огляд проведено через 2 міс. При огляді: частіше реагує на ім'я; з'явилась сюжетна гра (грається машинками); менше гіперактивний, зменшились прояви стереотипної поведінки, негативізму, почали формуватися навички охайності.

Висновки

Таким чином, виявлення специфічних змін структур методом МРТ (макроцефалія, гіперплазія мозочка, гіпоплазія мозолистого тіла, гіпоплазія таламусів тощо) і специфіч-

ної епілептиформної активності на ЕЕГ у період активності та сну (зміни фокального характеру в лобно-центральної та лівій скроневій ділянках), при відсутності чи з поодинокими епілептичними нападами, зниження у 2–3 рази рівня гальмівного нейромедіатора ГАМК крові є критеріями, на основі яких проводиться діагностика КЕД із РАС.

Запропонований спосіб діагностики КЕД із РАС дає змогу проводити ранню своєчасну діагностику даного захворювання, призначати патогенетично обгрунтоване лікування, яке включає застосування антиконвульсивних препаратів у сполученні з нейрометаболічними, що, своєю чергою, приводить не тільки до припинення нападів (якщо вони є), але й до поліпшення психоемоційного та мовленнєвого розвитку дітей, формування соціально-комунікативних зв'язків і, тим самим, — до зменшення інвалідизації та соціальної дезадаптації дітей з даною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии, аутизм и другие расстройства психического развития / Л.Р. Зенков, С.И. Шевельчинский [и др.] // Аутизм и нарушения развития. — 2004. — № 1. — С. 2—19.
2. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс / Л.Ю. Глухова // Русский журнал детской неврологии. — 2012 — Т. 7, № 1. — С. 21—30.
3. Морозова А.В. Мультифокальные вызванные потенциалы, связанные с событием, в ранней диагностике когнитивной дезинтеграции: клиничко-нейрофизиологическая трактовка / А.В. Морозова, С.К. Евтушенко, Т.М. Морозова // Міжнародний неврологічний журнал. — 2012. — № 3. — С. 26—41.
4. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия / К.Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. — 2012. — Т. 7, № 1. — С. 3—20.
5. Синдром ХХУУ как пример сочетания метаболической эпилептической энцефалопатии и расстройства аутистического спектра с генетической детерминацией / Л.Г. Кириллова [и др.] // Международный неврологический журнал. — 2015. — № 2 (72). — С. 153—159.
6. Affective neural response to restricted interests in autism spectrum disorders / C.J. Cascio, J.H. Foss-Feig, J. Heacock [et al.] // J. Child. Psychol. Psychiatry. — 2014. — Vol. 55. — P. 162—171.
7. Autism and visual agnosia in a child with right occipital lobectomy / I. Jambaque, L. Mottron, G. Ponsot, C. Chiron // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Oct.; Vol. 65 (4). — P. 555—560.
8. Autism spectrum disorders: correlation between aberrant behavior / M. Hartley-McAndrew [et al.] // EEG abnormalities and seizures. — 2010. — Neurol. Int. 2. — P. e10. doi:10.4081/ni.(2010).e10
9. Brooks-Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: Are there common developmental mechanisms? / A. Brooks-Kayal // Brain&Development. — 2010. — Vol. 32. — P. 731—738.
10. Buxhoeveden D.P. The minicolumn hypothesis in neuroscience / D.P. Buxhoeveden, M.F. Casanova // Brain. — 2002. — May; Vol. 125 (Pt. 5). — P. 935—951.
11. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? / H. Kanemura [et al.] // Eur. J. Pediatr. Neurol. — 2013. — Vol. 17. — P. 232—237.
12. Canitano R. Autistic epileptiform regression / R. Canitano, M. Zappella // Funct. Neurol. — 2006. — Apr.-Jun.; Vol. 21 (2). — P. 97—101.
13. Cheung C. MRI study of minor physical anomaly in childhood autism implicates aberrant neurodevelopment in infancy / C. Cheung, G.M. McAlonan // PLoSOne. — 2011. — Vol. 6 (6). — P. e20246.
14. Coordinated information generation and mental flexibility: large-scale network disruption in children with autism / B. Mistic, S.M. Doesburg, Z. Fatima [et al.] // Cereb. Cortex. — 2014. [Epub ahead of print].
15. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / American Psychiatric Association. — 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). — Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2000.
16. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder / M.D. Shen, C.W. Nordahl, G.S. Young [et al.] // Brain. — 2013. — Vol. 136 (Pt 9). — P. 2825—2835.
17. Early head growth in infants at risk of autism: A Baby Siblings Research Consortium Study / L. Zwaigenbaum, G.S. Young, W.L. Stone [et al.] // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. — 2014. — Vol. 53. — P. 1053—1062.
18. EEG and MRI findings and their relation with intellectual disability in pervasive developmental disorders / O. Unal [et al.] // World J. Pediatr. — 2009. — Vol. 5. — P. 196—200.
19. Jensen F.E. Epilepsy as a spectrum disorder: implications from novel clinical and basic neuroscience / F.E. Jensen // Epilepsia. — 2011. — Vol. 52 (Suppl. 1). — P. 1—6.
20. King B.H. Promising Forecast for Autism Spectrum Disorders / B.H. King // JAMA. — 2015. — Vol. 313 (15). — P. 1518—1519. doi:10.1001/jama.2015.2628
21. Landa R.J. Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life / R.J. Landa // Nat. Clin. Pract. Neurol. — 2008. — Mar.; Vol. 4 (3). — P. 138—147. doi: 10.1038/ncpneuro0731. Epub 2008 Feb 5.
22. Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development / B.A. Zielinski, M.B. Prigge, J.A. Nielsen [et al.] // Brain. — 2014. — Vol. 137 (Pt 6). — P. 1799—1812.
23. Longitudinal volumetric brain changes in autism spectrum disorder ages 6–35 years / N. Lange, B.G. Travers, E.D. Bigler [et al.] // Autism Res. — 2014. [Epub ahead of print].
24. Mulligan C.K. Incidence and Behavioral Correlates of Epileptiform Abnormalities in Autism Spectrum Disorders / C.K. Mulligan, D.A. Trauner // J. of Autism and Dev. Disord. — 2014. — Feb.; Vol. 44 (2). — P. 452—458.
25. Pajevic S. Role of myelin plasticity in oscillations and synchrony of neuronal activity / S. Pajevic, P.J. Basser, R.D. Fields // Neuroscience. — 2014. — Vol. 276. — P. 135—147.
26. Panayiotopoulos C.P. A clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment / C.P. Panayiotopoulos. — Blandon Medical Publishing; UK, 2004. — 277 p.
27. Precentral gyrus functional connectivity signatures of autism / M.B. Nebel, A. Eloyan, A.D. Barber, S.H. Mostofsky // Front. Syst. Neurosci. — 2014. — Vol. 8. — 80 p.

28. Rakhade S.N. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms / S.N. Rakhade, F.E. Jensen // *Nat. Rev. Neurol.* — 2009. — Vol. 5. — P. 380—391.
29. Routine developmental, autism, behavioral, and psychological screening in epilepsy care settings / S. Eom, B. Fisher, C. Dezort, A.T. Berg // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2014. — Nov.; Vol. 56 (11). — P. 1100—1105. doi: 10.1111/dmcn.12497. Epub 2014 May 27.
30. SCMRI reveals large-scale brain network abnormalities in autism / B.A. Zielinski, J.S. Anderson, A.L. Froehlich [et al.] // *PLoSOne.* — 2012. — Vol. 7. — P. e49172.
31. Tuchman R. Autism and Cognition Within Epilepsy: Social Matters / R. Tuchman // *Epilepsy Curr.* — 2015. — Jul.-Aug.; Vol. 15 (4). — P. 202—205. doi: 10.5698/1535-7511-15.4.202.
32. Yasuhara A. Corelation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD) / A. Yasuhara // *Brain. Dev.* — 2010. — Vol. 32. — P. 791—798.
33. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD) / A. Yasuhara // *Brain and Development.* — 2010. — Vol. 10 (32). — P. 791—798.

Диагностика когнитивной эпилептиформной дезинтеграции с расстройствами аутистического спектра у детей раннего возраста

Л.Г. Кирилова, Л.И. Ткачук, А.А. Мирошников, И.Е. Грабовенская, Л.Ю. Силаева, А.А. Юзва

ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

На основе анализа современной научной литературы представлены данные об этиологии, патогенезе, клинических особенностях когнитивной эпилептиформной дезинтеграции — особом варианте расстройства аутистического спектра. Предложен алгоритм диагностики данного состояния у детей на основе проведения комплексного клинического обследования с использованием магнитно-резонансной томографии головного мозга, электроэнцефалографического мониторинга в период активности и сна, определения уровня нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты. Методом магнитно-резонансной томографии выявлены специфические изменения структуры головного мозга (макроцефалия, гиперплазия мозжечка, гипоплазия мозолистого тела, гипоплазия таламуса и др.) и специфическая эпилептиформная активность на электроэнцефалографии в период активности и сна (изменения фокального характера в лобно-центральной и левой височной областях) при отсутствии или с редкими эпилептическими приступами. Разработанные схемы диагностики позволяют своевременно установить диагноз когнитивной эпилептиформной дезинтеграции с расстройствами аутистического спектра и назначить патогенетическое лечение с использованием препаратов нейрометаболического и нейропротекторного действия, а также антиконвульсантов.

Ключевые слова: когнитивная эпилептиформная дезинтеграция, эпилептические энцефалопатии, расстройства аутистического спектра.

Diagnostic of cognitive epileptiform disintegration with autism spectrum disorders in children of early ages

L.G. Kirilova, L.I. Tkachuk, O.O. Miroshnikov, I.O. Grabovenska, L.Y. Silaeva, O.O. Yuzva

SI «Institute of Pediatric, Obstetric and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The article, based on the analysis of contemporary scientific literature, presented data on the etiology, pathogenesis, clinical features of cognitive epileptiform disintegration — a special version of autism spectrum disorders. The authors proposed a diagnostic algorithm of this condition in children on the basis of comprehensive clinical examination using brain MRI, EEG monitoring during activity and sleep. MRI identified specific changes in brain structure (macrocephaly, cerebellar hyperplasia, hypoplasia of the corpus callosum, hypoplasia of the thalamus, and others.) and specific epileptiform activity on EEG during activity and sleep (changes the focal character in the fronto-central and left temporal areas) in the absence or infrequent epileptic seizures, reduction of inhibitory neurotransmitter GABA in the blood 2–3 times. The developed methods enable timely diagnosis to diagnose cognitive epileptiform disintegration with autistic spectrum disorders and appoint pathogenetic treatment with drugs neurometabolic and neuroprotective action, and anticonvulsants.

Key words: cognitive epileptiform disintegration, epileptic encephalopathy, autism spectrum disorders.

Сведения об авторах:

Кирилова Л.Г. — д.мед.н., научный руководитель отделения детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-24.

Ткачук Л.И. — к.мед.н., вед.н.с. отделения детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Мирошников А.А. — мл.н.с. отделения детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Силаева Л.Ю. — зав. отделением детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Грабовенская И.Е. — врач детский невролог отделения детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Юзва А.А. — мл.н.с. отделения детской психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орафанными заболеваниями ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 6.04.2016 г.