

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

© Заваденко Н. Н., 2017

ISSN 2077-8333

DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.064-071

НАРУШЕНИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ: ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И АУТИЗМ

Заваденко Н. Н.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва**

Резюме

Большинство случаев эпилепсии начинается в детстве. У детей с эпилепсией значительно чаще, чем у ровесников, встречаются тяжелые формы нарушений нервно-психического развития: общая интеллектуальная недостаточность и расстройства аутистического спектра. Приводятся данные о частоте встречаемости общей интеллектуальной недостаточности и расстройства аутистического спектра (РАС) при эпилепсии. Рассматриваются четыре возможных варианта ассоциации эпилепсии и РАС: РАС и эпилепсия могут развиваться одновременно, но независимо, и вызываются они разными причинами; РАС и эпилепсия взаимосвязаны, являются проявлением одного и того же генетического дефекта или раннего повреждения ЦНС; РАС – следствие эпилептического процесса, вовлекающего развивающиеся нейронные сети, ответственные за коммуникацию и социальное поведение; РАС – результат реакции на изоляцию у детей с эпилепсией. Обсуждаются данные исследований, подтверждающих положительное влияние левитирацетама на поведение и когнитивные функции (память, внимание) детей с эпилепсией.

Ключевые слова

Эпилепсия, дети, нарушения нервно-психического развития, эпилептические энцефалопатии, общая интеллектуальная недостаточность, расстройства аутистического спектра, левитирацетам.

Статья поступила: 09.10.2017 г.; **в доработанном виде:** 21.11.2017 г.; **принята к печати:** 20.12.2017 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Заваденко Н. Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией: интеллектуальная недостаточность и аутизм. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 64-71. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.064-071.

NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN WITH EPILEPSY: INTELLECTUAL DISABILITY AND AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Zavadenko N. N.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Summary

The majority of epilepsy cases have their onset in childhood. Compared to their peers, many more children with epilepsy suffer from severe neurodevelopmental disorders, including intellectual disability and autism spectrum disorders. In the

present report, the incidence of intellectual disability and autism spectrum disorders among children with epilepsy is reviewed. Four types of connection between epilepsy and autism are discussed: these two conditions are independent as they have different etiologies and may co-occur just by chance; epilepsy and autism are associated because both originate from the same genetic defect or from an early CNS damage; autism is caused by the epileptic process, which interferes with the developing brain networks involved in communication and social behavior. Studies demonstrating positive effects of levetiracetam on the behavioral and cognitive functions (memory, attention) in epileptic children are cited.

Key words

Epilepsy, children, neurodevelopmental disorders, epileptic encephalopathies, intellectual disability, autism spectrum disorders, levetiracetam.

Received: 09.10.2017; **in the revised form:** 21.11.2017; **accepted:** 20.12.2017.

Conflict of interests

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

For citation

Zavadenko N. N. Neurodevelopmental disorders in children with epilepsy: intellectual disability and autism spectrum disorders. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (4): 64-71 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.064-071.

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: zavadenko@mail.ru (Zavadenko N. N.).

Большинство случаев эпилепсии начинается в детстве. При этом помимо приступов у многих детей и подростков с эпилепсией отмечаются отставание в интеллектуальном и речевом развитии, когнитивные дисфункции, нарушения поведения, трудности обучения. Поэтому приступы являются ключевым, но не единственным проявлением заболевания.

Психиатрические, поведенческие и когнитивные нарушения типичны для детей с эпилепсией и наблюдаются у 35-50% из них [1]. Данные расстройства могут создавать даже более серьезные проблемы, чем сама эпилепсия. При этом значительно страдает качество жизни пациентов. Между тем, нарушения развития и когнитивные дисфункции у многих детей с эпилепсией долго остаются неустановленными или неточно диагностированными.

Почему важна своевременная оценка когнитивных нарушений и отклонений нервно-психического развития у детей с эпилепсией? Для этого имеется ряд обстоятельств, среди которых необходимо отметить следующие:

- Современные достижения в лечении эпилептических приступов выводят на первый план когнитивные и поведенческие нарушения у пациентов;

- Побочные эффекты ряда антиэпилептических препаратов (АЭП) могут характеризоваться когнитивными и поведенческими нарушениями;

- Развитие нейрохирургических методов лечения эпилепсии делает необходимой динамическую оценку показателей нервно-психического развития, когнитивных и поведенческих нарушений до и после вмешательства.

Нарушения нервно-психического развития (neurodevelopmental disorders) – группа состояний с началом в период детства, манифестирующих на ранних этапах развития. Если в классификациях МКБ-10 и DSM-IV они были представлены в разделе «Расстройства, обычно впервые диагностируемые в младенческом, детском и подростковом возрасте», то в МКБ-11 и DSM-V они составляют самостоятельный раздел и представлены следующими состояниями [2]: общая интеллектуальная недостаточность (расстройство развития интеллекта); коммуникативные расстройства (включая расстройства развития речи); расстройства аутистического спектра (РАС); синдром дефицита внимания и гиперактивности; трудности освоения школьных навыков (чтения, письма, математики); расстройства развития двигательной сферы (диспраксия, двигательное расстройство со стереотипиями, тикозные расстройства). Проявления различных форм нарушений нервно-психического развития могут сочетаться друг с другом, а также претерпевать возрастную эволюцию.

К наиболее тяжелым формам нарушений нервно-психического развития относятся общая интеллектуальная недостаточность и РАС. Это подтверждают результаты национального исследования состояния детского здоровья в США [3], охватывавшего 91605 участников от первого года жизни до 17 лет, среди которых 977 страдали эпилепсией. По сравнению со сверстниками у пациентов с эпилепсией общее отставание в интеллектуальном развитии отмечалось в 51% случаев (в сравнении с частотой в обследованной популяции 3%), РАС – в 16 % (в сравнении с 1%).

В группе из 85 детей школьного возраста с активной эпилепсией, проживавших в графстве Сассекс (Великобритания), были диагностированы: РАС – у 21% пациентов, пограничное снижение интеллекта (со значениями общего интеллектуального показателя IQ<85) – у 55%, общая интеллектуальная недостаточность (IQ<70) – у 40% [4].

Эпилептические энцефалопатии у детей наиболее неблагоприятны в отношении формирования как общей интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости), так и РАС с регрессом в развитии и утратой ранее приобретенных навыков. На их долю приходится около 40% случаев эпилепсии с началом в первые три года жизни, а к основным проявлениям эпилептических энцефалопатий, дебютирующих в неонатальном, младенческом или раннем детском возрасте, относятся [5,6]:

- продолженная и выраженная (разрушительная) эпилептиформная активность на ЭЭГ, которая рассматривается в качестве важной причины прогрессирующего снижения когнитивных функций или регресса в нервно-психическом развитии в период созревания головного мозга;

- эпилептические приступы – у большинства пациентов полиморфные и фармакорезистентные;

- значительные проявления неврологического и когнитивного дефицита, а также трудности поведения;

- к подростковому возрасту нередко наблюдается замедление или прекращение прогрессирования, но, как правило, продолжают сохраняться стойкие нейрокогнитивные нарушения.

При таком варианте эпилептических энцефалопатий, как синдром Веста, у 68–85% пациентов признаки отставания в психомоторном развитии начинают отмечаться еще до возникновения спазмов [7]. После периода нормального психомоторного развития у младенцев начинается его регресс с утратой интереса к окружающему миру, ухудшением или потерей ранее приобретенных навыков. Инфантильные спазмы могут манифестировать позже либо оставаться нераспознанными, поэтому любой ребенок первого года жизни с признаками регресса в развитии должен проходить обследование для исключения синдрома Веста [8]. При прекращении приступов развитие ребенка обычно возобновляется, но для восстановления когнитивных функций может потребоваться длительное время, при этом во многих случаях отмечаются симптомы РАС [8].

Развитие РАС характерно для эпилептических энцефалопатий, которые сопровождаются массивной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, особенно во время сна [9]. Так, частота встречаемости РАС при синдроме Веста составляет 9–35% [10], при синдроме Ландау-Клеффнера, эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне – около 20% [11], а наиболее высока при такой тяжелой генетической энцефалопатии, как синдром Драве – до 60% всех случаев [12].

Следует отметить, что в клинической практике встречаются трудности дифференциального диагноза РАС и таких эпилептических энцефалопатий, как синдром Ландау-Клеффнера и эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне, что может быть связано с отсутствием эпилептических приступов, особенно в начале заболевания. Аутистический регресс в раннем возрасте (при атипичном детском психозе) следует отличать от синдрома Ландау-Клеффнера [13] – «эпилептической афазии», при которой происходит быстрый распад понимания речи (слуховая вербальная агнозия) [8,14]. Изменения на ЭЭГ характеризуются выраженной пароксизмальной активностью: выявляются, как правило, комплексы спайк-волна, множественные острые волны с преобладанием в височных отделах, с одной или двух сторон, обычно асимметричные. В большинстве случаев развиваются когнитивные и поведенческие нарушения. У многих детей с синдромом Ландау-Клеффнера во время медленного сна выявляется продолженная спайк-волновая активность. Примерно у 80% пациентов периодически возникают эпилептические приступы (средний возраст – 5–7 лет, но их начало также описано в более старшем и младшем возрастах): вторично-генерализованные тонико-клонические, фокальные моторные, атипичные абсансы и атонические приступы, а также эпилептический статус. Приступы чаще отмечаются в ночное время. Эпилептические приступы и изменения на ЭЭГ при синдроме Ландау-Клеффнера обычно исчезают до 15-летнего возраста, но его течение характеризуется гетерогенностью.

Другой относительно редкий эпилептический синдром – эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне (с электрическим эпилептическим статусом во время медленного сна). Эти ЭЭГ-паттерны обнаруживаются у детей 4–5 лет или старше, иногда на резидуально-органическом фоне [8,14,15]. Примерно у 70% пациентов изменения на ЭЭГ сопровождаются эпилептическими приступами, в большинстве случаев – фокальными приступами во время ночного сна. Эпилептиформная активность на ЭЭГ сохраняется на протяжении нескольких месяцев или лет. Одновременно возникают когнитивные и поведенческие нарушения и/или регресс в развитии, затрагивающие речевые функции. С исчезновением эпилептиформной активности на ЭЭГ наблюдается положительная динамика в когнитивной сфере.

Кроме того, имеются описания состояния, известного как «детский аутистический эпилептиформный регресс» [16,17]. Установлено, что явления аутистического регресса встречаются примерно у одной трети детей с РАС. После нормального психомоторного развития на первом году жизни начинается глобальный регресс на втором году, который охватывает речевые функции, общение и игровые навыки. У некоторых пациентов выявляется эпилептиформная активность на ЭЭГ с приступами или без таковых.

Данные проявления могут характеризоваться сходством с регрессом речи и нарушениями поведения при синдроме Ландау-Клеффнера. На ЭЭГ определяется фокальная или мультифокальная, а также продолженная эпилептиформная активность, нарастающая во время сна [16,17].

При манифестации у ребенка проявлений аутизма и регресса в нервно-психическом развитии Т. Деонна и E. Roulet [18] рекомендуют 24-часовую регистрацию ЭЭГ для исключения синдрома Ландау-Клеффнера и эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Безусловно, число случаев этих энцефалопатий в детской популяции невелико по сравнению с частотой встречаемости РАС. Однако их своевременная диагностика с последующим назначением соответствующей терапии, включающей АЭП, способствуют остановке дальнейшего регресса и определенному восстановлению когнитивных функций [18].

В целом данные по частоте РАС при эпилепсии у детей существенно варьируют – от 6 до 46% [19]. По всей вероятности, частота встречаемости РАС зависит от возраста пациентов и форм эпилепсии, которыми они страдают. В целом считается, что частота встречаемости РАС при эпилепсии находится в пределах от 20 до 30% [1,9]. Однако помимо этих случаев среди детей с различными формами эпилепсии немало таких, у кого не имеется полного соответствия критериям диагноза РАС, но присутствуют некоторые аутистические черты, то есть имеется «стусшеванный» или легкий аутистический фенотип.

В исследовании C. Reilly и соавт. [4], охватывавшем детское население Суссекса, Великобритания, диагноз РАС был подтвержден у 21% из 115 детей с активной эпилепсией. Проявления аутизма отмечались одинаково часто, независимо от уровня интеллектуального развития детей с эпилепсией. При этом отдельные аутистические черты наблюдались у абсолютного большинства: они отсутствовали лишь у 9% пациентов – по данным анкетирования их родителей и 15% – по данным анкетирования педагогов.

E. Roulet-Perez и T. Deonna [18] рассматривают четыре основных варианта сочетания РАС и эпилепсии: РАС и эпилепсия развиваются одновременно, но независимо и вызываются разными причинами; РАС и эпилепсия взаимосвязаны, являются проявлением одного и того же генетического дефекта или раннего повреждения центральной нервной системы; РАС – следствие эпилепсии, начинающейся или распространяющейся на развивающиеся нейронные сети, ответственные за коммуникацию и социальное поведение; РАС – результат реакции на изоляцию у детей с эпилепсией.

1. РАС и эпилепсия могут развиваться одновременно, но они не связаны между собой и вызываются разными причинами. Пример: у пациента отмечаются юношеская абсансная эпилепсия и РАС. Эти состояния возникли независимо друг от друга у одного ре-

бенка, который приобрел или унаследовал их одновременно (например, в случае типичной юношеской абсансной эпилепсии со стороны матери и РАС с отцовской стороны).

2. Аутистические проявления и эпилепсия взаимосвязаны и являются проявлением одного и того же генетического заболевания (например, синдром ломкой X-хромосомы) или последствием раннего поражения ЦНС (например, при врожденной краснухе). В этих случаях приступы и эпилептиформные разряды являются маркерами лежащей в их основе патологии головного мозга, которая не обязательно напрямую, но приводит к аутистическому поведению. Это, возможно, наиболее часто встречающаяся ситуация, при этом тяжелые или частые приступы могут оказывать негативное влияние на различные аспекты нервно-психического развития.

С помощью современных методов генетической диагностики у детей, имеющих РАС в сочетании с эпилепсией, а также со снижением интеллекта, нередко обнаруживаются генетические нарушения, в частности в локусах, содержащих гены, участвующие в формировании структур головного мозга, экспрессии рецепторов к нейромедиаторам. Роль генетических нарушений активно изучается, но не вызывает сомнений, что для РАС характерен широкий спектр генетических аномалий, и у разных пациентов они отличаются. С аутизмом ассоциированы мутации более чем в 100 генах и более 250 различных форм хромосомных перестроек [20].

Наиболее частой моногенной патологией среди пациентов с РАС, в т.ч. сопровождающимися эпилепсией и интеллектуальным дефицитом, является синдром ломкой X-хромосомы (FMR1), на долю которого приходится около 2% случаев РАС [21]. К другим моногенным заболеваниям относятся tuberous sclerosis (TSC1, TSC2), нейрофиброматоз (NF1), синдром Ангельмана (UBE3A), синдром Ретта (MECP2) и мутации PTEN, ассоциированные с макроцефалией и РАС. В редких случаях идентифицируются мутации синаптических генов, к которым относятся NLGN3, NLGN4X, SHANK3 и SHANK. Кроме того, могут быть обнаружены вариации числа копий генов (copy number variations – CNVs) – субмикроскопические делеции и дупликации с вариабельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью. Среди последних с расстройствами нервно-психического развития ассоциируются 1q21.1, 15q13.3, 16p13.11, 16p11.2 и 22q11.2 [1,21].

3. РАС – следствие эпилепсии, начинающейся или распространяющейся на развивающиеся нейронные сети, ответственные за коммуникацию и социальное поведение, например, лимбическую систему. Примеры: повторяющиеся приступы или постиктальные состояния, связанные с врожденными эпилептогенными поражениями головного мозга; продолжительный эпилептический статус, приводящий к билатеральному склерозу гиппокампа; длительные

билатеральные эпилептиформные разряды (преимущественно в лобных или височных отделах).

Эпилептический процесс напрямую вмешивается в функционирование специфических нейронных сетей, вовлеченных в процесс развития коммуникации между людьми и социального поведения. В этих случаях лежащая в основе патология (известная, как, например, фокальная кортикальная дисплазия, или гамартома гипоталамуса, или неизвестная) не служит непосредственной причиной развития аутизма, но является триггерным фактором для эпилепсии. Эпилептический процесс распространяется на структуры головного мозга, которые считаются дисфункциональными при РАС: орбитофронтальная кора, передняя поясная извилина, миндалина, относящиеся к лимбической системе, и другие, связанные с ними области (дорсомедиальная фронтальная кора/передняя поясная область) [18]. Это происходит в критический период развития ЦНС, что приводит к развитию симптомов РАС. Данные нейронные сети могут быть уже изменены в силу тех или иных причин (генетических или повреждения в более ранний период), таким образом, способствуя формированию легких аутистических признаков или задержке когнитивного развития, но в дальнейшем приводить к эпилепсии, на фоне которой эти симптомы усугубляются.

4. РАС – результат реакции на изоляцию у детей с эпилепсией. Например, при синдроме Ландау-Клеффнера эпилептический процесс влияет непосредственно на сенсорные или когнитивные функции (в т.ч. на систему расшифровки звуков при словесной слуховой агнозии), что очень важно для коммуникации, даже если эти функции и не связаны напрямую с эмоциональными и социальными поведенческими системами. Ребенок неожиданно лишается значимого речевого общения. В этих случаях пациенту может очень помочь введение, помимо лечения, замещающих средств общения, например, упрощенного языка жестов.

Как замечает F. Besag [1], поиск у пациента конкретной причины РАС, независимо от того, сочетается РАС с эпилепсией или нет, вряд ли приведет к однозначному результату. Причина состоит в том, что РАС – это группа различных состояний с общими клиническими характеристиками. Существует много этиологических факторов, но идентификация хотя бы некоторых из них может иметь значение для планирования лечения.

Одновременно с эпилепсией с началом в детском возрасте – это спектр расстройств, который включает много синдромов и клинических форм, имеющих разные причины и сопровождающихся различными типами приступов. В зависимости от этиологии в новой классификации Международной противэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) эпилепсии делятся на структурные, генетические, инфекционные, метаболические, им-

мунные и с неизвестной этиологией. В этой новой классификации особое внимание обращается на диагностику коморбидных расстройств у пациентов с эпилепсией, которые в детском возрасте представлены, прежде всего, нарушениями нервно-психического развития [22,23].

Принципы лечения нарушений нервно-психического развития при эпилепсии включают комплексный, междисциплинарный подход и оптимизацию основной терапии АЭП. Перспективы фармакотерапии связаны с применением лекарственных средств, оказывающих положительное влияние на механизмы нейропластичности и высшие психические функции. Среди современных АЭП положительное влияние на состояние когнитивных функций (память, внимание) показано для леветирацетама, в т.ч.:

- на 8-12 неделях терапии при назначении в качестве дополнительного АЭП 64 пациентам 4-16 лет с недостаточно контролируруемыми приступами с фокальным началом [24];

- на 24-48 неделях терапии при назначении в качестве дополнительного АЭП 103 пациентам 4-16 лет с приступами с фокальным началом [25], у которых одновременно достигалось положительное влияние терапии леветирацетамом на поведение и эмоциональную сферу по показателям анкеты Ахенбаха (Achenbach Child Behavior Checklist – CBCL).

L. Lagae et al. [26] оценили влияние терапии леветирацетамом продолжительностью 20 недель у 77 детей с различными формами эпилепсии (с фокальными и генерализованными приступами): 67 пациентам в возрасте от 6 мес. до 16 лет он был назначен в качестве дополнительного АЭП, 10 пациентам 4-16 лет в виде монотерапии. По результатам анкетирования родителей с помощью структурированных опросников у 25% пациентов отмечено улучшение вербальной и невербальной коммуникации между ребенком и взрослыми членами семьи, а также улучшение поведения (становилось более упорядоченным, спокойным и послушным). Среднее снижение частоты приступов составило 60% (50% при комбинированной, 81% при монотерапии). Среди побочных явлений отмечались симптомы утомляемости (у 7,8% пациентов) и агрессивности (5%), которые носили дозозависимый характер, не были значительно выражены и не потребовали отмены леветирацетама. Таким образом, леветирацетам способен оказывать положительное влияние на показатели поведения у детей с эпилепсией.

Щедеркиной И. О. с соавт. [27], назначавших леветирацетам (Леветинол) в амбулаторной практике 61 пациенту в возрасте от 2 до 17 лет с различными формами эпилепсии, подтверждены высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость препарата, в т.ч. у детей и подростков с сопутствующими неврологическими, соматическими и эндокринными заболеваниями, требующими особенно тщательного подхода при выборе АЭП. Леве-

тинол применялся в терапевтической дозе от 30 до 70 мг/кг/сут. Монотерапию получали 23 ребенка (37,7%), 33 (54%) – дуотерапию, 5 (8,1%) – три АЭП. Положительный клинический эффект был достигнут у 53 детей – у большинства на 3-м месяце терапии, а в некоторых случаях уже на 1-2-м месяцах лечения, в т.ч.: урежение приступов на 25% – у двух, на 50% – у 11, на 75% – у трех, отсутствие приступов в течение 3-5 месяцев – у 38 (62,2%). Большинство (78,7%) хорошо переносили терапию и она не сопровождалась нежелательными явлениями. Побочные явления за время приема препарата возникли у 13 (21,3%) пациентов: нарушения сна (прерывистость) у шести, усиление тиков – у одного, раздражительность, агрессивность – у пяти, аллергическая сыпь – у одного. Важно отметить, что ни в одном случае побочные эффекты не были настолько значительными, чтобы потребовалась отмена препарата. Кроме того, у детей с указанными побочными эффектами и до начала приема Леветинала имелись проблемы со сном и повышенный уровень тревожности.

Кожевникова В. Ю. с соавт. [28] изучали проблему фармакорезистентности эпилепсии и возможности ее преодоления в результате комбинированной терапии АЭП и пептидургическим ноотропным препаратом Кортексина. Ими обследованы 34 ребенка 5-7 лет с фармакорезистентными формами эпилепсии, задержкой в психическом развитии, нарушениями в аффективно-эмоциональной сфере. В основную

группу вошли 17 детей, у которых в дополнение к базисной терапии АЭП были проведены два 10-дневных курса Кортексина с 2-месячным интервалом (в/м в дозе 10 мг); в контрольную группу вошли 17 пациентов, получавших только АЭП. Включение Кортексина в комплексную терапию сопровождалось у пациентов с эпилепсией положительной динамикой когнитивных показателей и эмоционально-личностных характеристик, результатов ЭЭГ, а также снижением частоты эпилептических приступов. В этой связи представляют интерес также данные о дозозависимой противозепилептической активности Кортексина, полученные в экспериментах у животных при моделировании хронической судорожной активности (модель височной эпилепсии) [29].

Таким образом, для эпилепсии, дебютирующей в детстве, характерны сопутствующие нарушения нервно-психического развития, среди которых наиболее тяжелыми являются общая интеллектуальная недостаточность и РАС. Необходим индивидуализированный подход к лечению таких пациентов, который включает оптимизацию назначения АЭП. При этом целесообразно учитывать как терапевтическую эффективность АЭП в отношении приступов, так и особенности влияния АЭП на когнитивные функции, эмоциональную сферу и показатели поведения детей с эпилепсией. Необходимы новые исследования влияния современных АЭП на когнитивные функции и показатели поведения детей с эпилепсией.

Литература:

- Besag F., Aldenkamp A., Caplan R., Dunn D. W., Gobbi G., Sillanpaa M. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Epilepsy and autism. *Epileptic Disord.* 2016; 18 (Suppl. 1): 16-23. DOI: 10.1684/epd.2016.0809.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V). American Psychiatric Association. Washington. 2013; 947 p.
- Russ S. A., Larson K., Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics.* 2012; 129 (2): 256-264. DOI: 10.1542/peds.2010-1371.
- Reilly C., Atkinson P., Das K. B. et al. Features of autism spectrum disorder (ASD) in childhood epilepsy: a population-based study. *Epilepsy Behav.* 2015; 42: 86-92. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.11.014.
- Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet.* 2006; 367 (9509): 499-524. doi: dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68182-8.
- Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. London. 2010; 578 p.
- Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics.* 1982; 13 (1): 14-23. DOI: 10.1055/s-2008-1059590.
- Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. под ред. А. А. Скоромца. М. 2013; 1036 с.
- Besag F. M. Current controversies in the relationships between autism and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 47:143-146. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.032.
- Bitton J. Y., Demos M., Elkouby K., Connolly M., Weiss S. K., Donner E. J., Whiting S., Ronen G. M., Bello-Espinosa L., Wirrell E. C., Mohamed I. S., Dooley J. M., Carmant L. Does treatment have an impact on incidence and risk factors for autism spectrum disorders in children with infantile spasms? *Epilepsia.* 2015; 56 (6): 856-863. DOI: 10.1111/epi.12997.
- Lesca G., Rudolf G., Labalme A., Hirsch E., Arzimanoglou A., Genton P., Motte J., De Saint Martin A., Valenti M. P., Boulay C., De Bellescize J., Kéo-Kosal P., Boutry-Kryza N., Edery P., Sanlaville D., Szepietowski P. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism *Epilepsia.* 2012; 53(9): 1526-1538. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03559.x.
- Berkvens J. J., Veugen I., Veendrick-Meekes M. J., Snoeijen-Schouwenaars F. M., Schelhaas H. J., Willemsen M. H., Tan I. Y., Aldenkamp A. P. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 11-16. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.057.
- Симашкова Н. В., Ключник Т. П., Якупова Л. П., Зверева Н. В., Коваль-Зайцев А. А., Заваденко Н. Н., Манелис Н. Г., Таратина Л. П. Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра. М. 2016; 288 с.
- Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. М. 2010; 720 с.
- Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне: обзор литературы. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (4-2): 52-58.
- Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997; 99: 560-566. doi: http://dx.doi.org/10.1542/peds.99.4.560.

17. Canitano R., Zappella M. Autistic epileptiform regression. *Functional Neurology* 2006; 21(2): 97-101. doi: 10.1177/08830738050200010401.
18. Deonna T., Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 (Suppl 2): 79-82. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00697.x.
19. Trauner D. A. Behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 163-166. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.10.020.
20. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы. М. 2014; 352 с.
21. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res.* 2011; 1380: 42-77. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.11.078.
22. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y. H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
23. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной противозлептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9(1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025
24. Levisohn P. M., Mintz M., Hunter S. J., Yang H., Jones J. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2009; 50 (11): 2377-2389. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02197.x.
25. Schieman-Delgado J., Yang H., de la Loge C., Stalvey T. J., Jones J., Legoff D., Mintz M. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol.* 2012; 27 (1): 80-89. DOI: 10.1177/0883073811417183.
26. Lagae L., Buyse G., Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure*. 2005; 14: 66-71. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.10.004.
27. Щедеркина И. О., Заваденко Н. Н., Орлова Е. В., Яковлева В. Н., Заваденко А. Н. Эпилепсия в амбулаторной невропедиатрической практике: современные подходы к фармакотерапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60 (4): 93-99.
28. Кожевникова В. Ю., Калачева И. О., Шпрехер Б. Л. Опыт применения кортексина в комплексном лечении больных эпилепсией, резистентных к базовой терапии. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2010; 89 (3): 106-110.
29. Аниол В. А., Новицкая Ю. А., Бородин Т. Н., Букреева Т. В., Лазарева Н. А., Моисеева Ю. В., Онуфриев М. В., Степанов М. Ю., Яковлев А. А., Гехт А. Б., Гранстрем О. К., Гуляева Н. В. Оценка противозлептических эффектов кортексина на модели судорожной активности. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011; 111 (12): 68-73.
30. Besag F. M. Current controversies in the relationships between autism and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 143-146. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.032.
31. Bitton J. Y., Demos M., Elkouby K., Connolly M., Weiss S. K., Donner E. J., Whiting S., Ronen G. M., Bello-Espinosa L., Wirrell E. C., Mohamed I. S., Dooley J. M., Carmant L. Does treatment have an impact on incidence and risk factors for autism spectrum disorders in children with infantile spasms? *Epilepsia*. 2015; 56 (6): 856-863. DOI: 10.1111/epi.12997.
32. Lesca G., Rudolf G., Labalme A., Hirsch E., Arzimanoglou A., Genton P., Motte J., De Saint Martin A., Valenti M. P., Boulay C., De Bellescize J., Kéo-Kosal P., Boutry-Kryza N., Edery P., Sanlaville D., Szepietowski P. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia*. 2012; 53(9): 1526-1538. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03559.x.
33. Berkvens J. J., Veugen I., Veendrick-Meekes M. J., Snoeijen-Schouwenaars F. M., Schelhaas H. J., Willemsen M. H., Tan I. Y., Aldenkamp A. P. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 11-16. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.057.
34. Simashkova N. V., Klyushnik T. P., Yakupova L. P., Zvereva N. V., Koval' Zaitsev A. A., Zavadenko N. N., Manelis N. G., Taratina L. P. Clinical and biological aspects of autism spectrum disorders [Kliniko-biologicheskie aspekty rasstroistv avtisticheskogo spectra (in Russian)]. Moscow. 2016; 288 s.
35. Karlov V. A. Epilepsy in children and adults, women and men: A guide for doctors [Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2010; 720 s.
36. Belousova E. D., Ermakov A. Yu. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2014; 114 (4-2): 52-58.
37. Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997; 99: 560-566. DOI: http://dx.doi.org/10.1542/peds.99.4.560.
38. Canitano R., Zappella M. Autistic epileptiform regression. *Functional Neurology*. 2006; 21(2): 97-101. DOI: 10.1177/08830738050200010401.
39. Deonna T., Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 (Suppl 2): 79-82. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00697.x.
40. Trauner D. A. Behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 163-166. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.10.020.
41. Yurov I. Yu., Vorsanova S. G., Yurov Yu. B. Genomic and chromosomal diseases of the central nervous system [Genomnye i khromosomnye bolezni tsentral'noi nervnoi sistemy (in Russian)]. Moscow. 2014; 352 s.
42. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res.* 2011; 1380: 42-77. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.11.078.

References:

22. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y. H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
23. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (1): 6-25. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025
24. Levisohn P. M., Mintz M., Hunter S. J., Yang H., Jones J. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2009; 50 (11): 2377-2389. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02197.x.
25. Schiemann-Delgado J., Yang H., de la Loge C., Stalvey T. J., Jones J., Legoff D., Mintz M. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol*. 2012; 27 (1): 80-89. DOI: 10.1177/0883073811417183.
26. Lagae L., Buyse G., Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure*. 2005; 14: 66-71. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.10.004.
27. Shchederkina I. O., Zavadenko N. N., Orlova E. V., Yakovleva V. N., Zavadenko A. N. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* (in Russian). 2015; 60 (4): 93-99.
28. Kozhevnikova V. Yu., Kalacheva I. O., Shprekher B. L. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo* (in Russian). 2010; 89 (3): 106-110.
29. Aniol V. A., Novitskaya Yu. A., Borodina T. N., Bukreeva T. V., Lazareva N. A., Moiseeva Yu. V., Onufriev M. V., Stepanichev M. Yu., Yakovlev A. A., Gekht A. B., Granstrem O. K., Gulyaeva N. V. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russian). 2011; 111 (12): 68-73.

Сведения об авторе:

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., невролог, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)9369452. E-mail: zavadenko@mail.ru.

About the author:

Zavadenko Nikolay Nikolaevich – MD, PhD, Professor and Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, the Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)9369452. E-mail: zavadenko@mail.ru.