

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ”

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЮЗВА ОЛЕКСАНДРОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК УДК 616.853+616.89-008.485-073-053.2+543.635.35

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ З
СИМПТОМАТИКОЮ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.О. Юзва

Наукові керівники: Антипкін Юрій Геннадійович, академік НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Кирилова Людмила Григорівна, доктор медичних наук

Київ– 2023

АНОТАЦІЯ

Юзва О.О. Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою розладів аутистичного спектру у дітей. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» - Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Київ, 2023р.

Метою дослідження було підвищити ефективність діагностики епілептичних енцефалопатій (ЕЕ) з симптоматикою розладів аутистичного спектру (РАС) у дітей на підставі вивчення клінічних особливостей перебігу захворювання, даних інструментального дослідження (ЕЕГ), біохімічних показників спектру жирних кислот плазми крові та рівня нейромедіатору гама-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Для реалізації мети та завдань дослідження було проведене комплексне обстеження 121 дитини, батьки яких звернулися за медичною допомогою у відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» зі скаргами на затримку або регрес психомовного розвитку, порушення комунікативних навиків, соціальної взаємодії та поведінки, епілептичними нападами та змінами на ЕЕГ епілептиформного характеру протягом 2019-2021 років. Під час обстеження всім дітям було проведено оцінку соматичного та неврологічного статусу, а також ЕЕГ дослідження тривалістю до 30 хвилин та магніто-резонансну томографію (МРТ) дослідження головного мозку при необхідності. Відповідно були розроблені критерії включення і виключення. Отримавши результати досліджень, було виявлено 20 дітей, що не відповідали критеріям включення в дослідження, а саме у них було діагностовано затримку психо-мовленнєвого розвитку з когнітивним

зниженням та грубими структурними змінами на МРТ головного мозку (наслідки перенесеного ГІП ЦНС, ВВР головного мозку). Відповідно до критеріїв включення у дослідження для реалізації мети та поставлених завдань було відібрано 101 дитину. Для оцінки біоелектричної активності головного мозку усім дітям було проведено стандартне 30 хвилинне ЕЕГ дослідження або відео-ЕЕГ-моніторинг під час бадьорості тривалістю до 1 години. Отримані під час проведення неврологічного огляду та даних ЕЕГ дані дозволили сформулювати клінічні групи: 1-ша – 35 дітей у яких були клінічні прояви РАС, але жодного разу не було епілептичних нападів та епілептиформних змін при проведенні ЕЕГ; 2-га – 32 дитини з когнітивною епілептиформною дезінтеграцією, тобто, у дітей клінічно було діагностовано РАС, проте батьки та медичні працівники не відмічали взагалі або відмічали одноразово в анамнезі епілептичні напади, хоча при проведенні ЕЕГ були зафіксовані епілептиформні зміни; 3-тя – 34 дитини з клінічними проявами РАС, в яких в анамнезі не одноразові епілептичні напади, які зафіксовані батьками або медичними працівниками, а також зміни при проведенні ЕЕГ епілептиформного характеру.

Дітям в усіх клінічних групах була проведена стандартизована пато-психологічна оцінка розвитку з використанням шкал PDDST-II, CARS та АТЕС. Для динамічного спостереження за дитиною застосовувалася розроблена нами «Карта обстеження дитини з епілептичною енцефалопатією та розладом аутистичного спектру». Усім пацієнтам проводилося дослідження рівня жирних кислот сироватки крові та визначення ГАМК плазми крові. В ході дослідження всім дітям для контролю і порівняння відповідно до дизайну дослідження було проведено нічний відео-ЕЕГ моніторинг сну.

В результаті дослідження були отримані результати оцінки за шкалою CARS, які показали у 29 (82,9%) дітей першої групи та у 28 дітей (87,5%) другої клінічної групи РАС легкого та середнього ступеня тяжкості, в той же час тяжкий РАС спостерігався у 23 (67,6%) дітей третьої групи. Таким чином ми прийшли до висновку, що у дітей 1-шої групи та у дітей 2-ї групи переважно перебіг РАС

легкого або середнього ступеня тяжкості. Натомість, у дітей з клінічними проявами РАС, епілептичними нападами та епілептиформними змінами на ЕЕГ (3-я група) переважно відмічалися тяжкі форми РАС ($p < 0.05$).

В ході дослідження було виявлено, що основними клінічними особливостями дебюту захворювання у дітей першої групи були: затримка розвитку мовлення (100,0%), гіперактивна поведінка (87,5 %), відсутність сюжетної гри (74,2 %) та прояви агресивної поведінки у третини дітей (34,2%); у дітей з когнітивною епілептиформною дезінтеграцією на перше місце виступали однаково затримка мовного розвитку та гіперактивна поведінка (100%), а також у більше ніж половини (56,2%) дітей були характерні прояви агресивності; у дітей третьої групи наявна затримка розвитку мови (100%), але особливістю порівняно з іншими групами було виявлено саме регрес мовленнєвого та домовленнєвого розвитку у 60%, а також у 82,3% дітей даної групи взагалі була відсутня рольова гра. Також, особливістю даної групи є регрес розвитку мовних та комунікативних навиків ($p < 0,05$).

Існує думка, що домінуючою причиною РАС у дітей раннього віку є судомні та безсудомні пароксизмальні стани, які виникають на першому році життя.

Одним з етапів дослідження був порівняльний аналіз даних отриманих шляхом проведення стандартної ЕЕГ тривалістю до 30 хвилин та відео-ЕЕГ-моніторингу сну. В ході дослідження було встановлено у дітей 1-ї групи з РАС характерні зміни на ЕЕГ, що були охарактеризовані як «умовноепілептиформні» або «функціональні» зміни біоелектричної активності головного мозку в третини дітей (34,5%). Усім дітям з такими «умовноепілептиформними» або функціональними змінами для глибшого дослідження було проведено відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну. Після його проведення у дітей даної групи було відмічено, що фокальна повільнохвильова активність, яка мала місце у фоновому записі, під час сну модифікується в епілептиформні патерни. Також, відео-ЕЕГ-моніторинг було проведено дітям другої групи, в яких на рутинній ЕЕГ виявлялась фокальна

епілептиформна активність і можливо були один або взагалі не було епілептичних нападів. В підсумку проведення відео-ЕЕГ-моніторингу сну, виявлено епілептичну активність у 8 обстежених дітей першої групи (22,8 %), в яких описувалась «умовноепілептиформна активність» та у 29 дітей другої групи (91,0 %) фокальна епілептиформна активність модифікувалась у вторинно-генералізовану ($p < 0,05$).

Після проведеного дослідження, привертає увагу той факт, що висока частота епілептиформних змін у дітей з РАС при проведенні стандартної ЕЕГ залишається недіагностованою, або як її можна назвати – прихованою. Як висновок, ЕЕГ тривалістю до 30 хвилин є недостатньо ефективною при обстеженні дітей з РАС, оскільки не дає можливість глибоко оцінити стан біоелектричної активності головного мозку. Отримані результати є підґрунтям включення в стандартизоване обстеження дітей з РАС, використання саме відео-ЕЕГ-моніторингу сну, який має значну перевагу над стандартною ЕЕГ.

В ході дослідження було встановлено, що у дітей з наявними епілептичними нападами та РАС (3-я клінічна група) суттєво переважала генералізована епілептична активність (спалах пригнічення, гіпс аритмія, спайк-хвиля). В групі дітей з РАС без епілептичних нападів (2-га група) нами було відмічено два домінантних епілептогенних вогнища: перше в лобно-центральній ділянці, а друге в скронево-тім'яних відведеннях. Ми звернули увагу на локалізацію змін на ЕЕГ, що описувалась як «умовноепілептиформні» або функціональні у 1-ї групи дітей та помітити суттєво більшу кількість випадків з локалізацією в скронево-тім'яних відведеннях, в яких не було діагностовано моторних нападів ($p < 0,05$).

В ході подальшого дослідження було проведено визначення в плазмі крові рівня гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), як одного з факторів блокування епілептиформної активності. Ми отримали лабораторні результати концентрації ГАМК плазми крові у дітей, де середній показник концентрації у дітей 1-ї групи становив $(25,14 \pm 7,05)$ мкг/мл, 2-ї групи $(18,3 \pm 1,9)$ мкг/мл та $(17,8 \pm 2,3)$ мкг/мл у 3-й групі.

Провівши аналіз отриманих показників рівня ГАМК плазми крові було виявлено, що концентрація ГАМК в плазмі крові дітей 2-ї та 3-ї груп, тобто дітей з РАС, що мали клінічні епілептичні напади або епілептиформну активність на ЕЕГ, була достовірно нижчою ніж у дітей з РАС без епілептичних нападів та змін на ЕЕГ ($p < 0,001$).

В результаті дослідження ми прийшли до висновку, що у дітей з РАС, які мають супутні епілептичні напади або епілептиформні зміни на ЕЕГ статистично достовірно зменшення концентрації ГАМК в плазмі крові.

Провівши дослідження жирно-кислотного спектру сироватки крові, ми звернули увагу на те, що в усіх груп дітей ($n=101$) відмічено достовірно низький рівень омега-3 та перенасичення омега-6 ПНЖК. Даний дисбаланс особливо різким був у дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ (2-га група) ($p < 0,01$).

Отримані нами в ході дослідження показники співвідношення омега-6/омега-3 ПНЖК в дітей з 1-ї групи становило 15,6, у дітей 2-ї групи 36,2, а у 3-й групі - 19,5 ($p < 0,002$). Відношення основних метаболітів АК/ДГК в 1-й становило 11,7, у 2-й групі 8,94, у 3-й групі - 5,27 ($p < 0,05$). При порівнянні з літературними джерелами було встановлено різкий дисбаланс. В нормі співвідношення омега-6/омега-3 за даними літератури становить 4:1, з максимально допустимим значенням 9:1 в одиничних наукових джерелах. Отримавши вищенаведені результати досліджень, ми прийшли до висновку, що у дітей з РАС присутній надлишок як основних поліненасичених омега-6 жирних кислот так і їх метаболітів, а також дефіцит омега-3 ПНЖК в усіх клінічних групах.

Аналізуючи отримані дані ми спробували застосувати вперше механізм оцінки індексу ненасиченості (ІНН) жирних кислот в діагностиці епілептичних енцефалопатій з РАС і провести його аналіз. За допомогою показника ІНН в рослинних моделях проводять відносну оцінку структурних особливостей клітинної мембрани. ІНН жирних кислот або індекс подвійних зв'язків вважається інтегральним показником, який відображує насиченість клітинної мембрани

метаболітами омега-3 та омега-6 ПНЖК та може показувати стан рідинності клітинної мембрани.

Нами були отримані результати, які показали, що індекс ненасиченості (ІНН) найнижчий у дітей 3-ї групи, в яких є прояви РАС та епілептичні напади порівняно з іншими групами($p<0,05$).

На основі отриманих нами результатів дослідження було розроблено рекомендований клінічний маршрут пацієнта та алгоритм диференційної діагностики, після чого тільки у 35 дітей (28,9 %) не було встановлено етіологічного чинника РАС. Натомість, після проведеного дослідження моніторингу нічного ЕЕГ сну у 8 дітей (22,9 %) з відсутніми змінами при проведенні стандартної ЕЕГ були виявлено епілептиформні зміни під час проведення ЕЕГ-моніторингу, що може свідчити про наявність епілептичної енцефалопатії, як основного захворювання. В ході проведеного дослідження серед усіх 32 дітей 2-ї групи були виявлені епілептиформні зміни на ЕЕГ, що дозволило встановити діагноз когнітивна епілептиформна дезінтеграція та розпочати ранню корекцію з реабілітацією. З 34 дітей 3-ї групи, у яких було виявлено регрес розвитку, часті резистентні напади та епілептиформні зміни на ЕЕГ, в 16 дітей (47%) було проведене генетичне тестування та отримано специфічні генетичні мутації.

Завдяки використанню алгоритму диференційної діагностики було можливим покращити встановлення етіологічного фактору, а саме 85% дітей з епілептичними енцефалопатіями та РАС у 47% встановлена специфічна генетична мутація.

Наукова новизна отриманих результатів

Науковою новизною одержаних результатів є те, що вперше, завдяки цілеспрямованому клінічному спостереженню та проведенню нічного відео-ЕЕГ-моніторингу, була акцентована увага на судомних та безсудомних пароксизмальних станах, які виникають на першому році життя і можуть призводити до регресу комунікативних та когнітивних функцій на другому та третьому роках життя.

Встановлена роль епілептичних нападів, а також субклінічної (безсудомної) епілептичної активності, як домінуючого «пускового механізму» регресу розвитку у дітей раннього віку. Показано, що для дітей з РАС характерними є електрофізіологічні зміни коркової ритміки у вигляді фокальної епілептиформної активності та наявності локального уповільнення ритму у лобних відведеннях лівої півкулі та тім'яно-скроневих відділах правої півкулі мозку в незалежності від наявності чи відсутності епілептичних нападів у них.

Вперше в Україні визначено інформативну цінність оцінки індексу ненасиченості жирних кислот в неврології та нейропедіатрії як інтегрального показника дисбалансу омега-3/омега-6 ПНЖК, що може бути враховано для комбінованої терапії протисудомними препаратами з додаванням комплексів омега-3, оскільки вони покращують функціонування іонних каналів клітинної мембрани.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що результати дослідження стали підґрунтям для:

а) способу оцінки індексу ненасиченості жирних кислот у дітей з розладами аутистичного спектру (Патент на корисну модель №119946, UA, МПК G01N 33/48, G01N 30/00 / Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Клімашевський В.М. - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» – №201705649; заяв. 07.06.2017; дата офіційної публікації – 10.10.2017, Бюл. №19).

б) способу діагностики порушень мови у дітей раннього віку та дошкільного віку з розладами аутистичного спектру (Патент на корисну модель №143480, UA, МПК А61В10/00: Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Ткачук Л.І., Юзва О.О., Робак Х.О. - патентовласник: ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ»; дата подання заявки: 27.07.2020.

в) наукового твору «Алгоритм генетичної діагностики епілептичних енцефалопатій з розладам аутистичного спектру у дітей».

Результати роботи впроваджені в практичну діяльність неврологічних відділень: Івано-Франківської обласної дитячої лікарні, Рівненської обласної дитячої лікарні та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Ключові слова: головний мозок, гамма-аміномасляна кислота, діти, діагностика, довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти, електроенцефалографія, епілепсія, епілептичні енцефалопатії, омега-3, розлади аутистичного спектру, огляд, судоми, орфанні захворювання, спадкові порушення обміну речовин

ANNOTATION

Yuzva O.O. Optimization of diagnosis of epileptic encephalopathies with symptoms of autism spectrum disorders in children. . - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the field of Study 22 “Health care” Program Subject Area 228 – “Pediatrics” - State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2023.

The purpose of the study is to improve the diagnosis of epileptic encephalopathies with symptoms of autism spectrum disorders in children by studying the biochemical parameters of the spectrum of the plasma fatty acids, the level of gamma-aminobutyric acid (GABA) neurotransmitter and clinical and paraclinical specifications of the course of the disease.

To achieve the goals and objectives of the study, a comprehensive survey of 101 children was conducted. Clinical groups were formed - 1st - 35 children with clinical manifestations of ASD but without epileptic seizures and epileptiform changes on the EEG; 2nd - 32 children with cognitive disintegration, that is, clinical manifestations of ASD in which cases parents and health professionals did not note history of epileptic

seizures or noted a one-off case, but with epileptiform changes in the EEG; 3rd - 34 children with clinical manifestations of ASD in which parents or health professionals have noted both epileptic seizures and epileptiform changes in the EEG.

Clinical, neurological and pathopsychological examination of children was conducted according to the generally accepted outline of neurological examination, as well as using the scales PDDST-II, CARS and APEC. The developed "Map of examination of a child with epileptic encephalopathy and autism spectrum disorder" was used for dynamic observation. All patients underwent brain bioelectrical activity monitoring by electroencephalography (EEG) and video-EEG monitoring during waking state and sleep, study of fatty acids levels in serum, and determining GABA in plasma.

According to the results of the CARS scale assessment, it can be seen that mild and moderate RAS was detected in 29 (29.9%) children of the first group and 28 children (87.5 %) of the second clinical group, at the same time severe ASD was observed in 23 (67.6%) children of the third group. Thereby, in children with clinical manifestations of ASD but without epileptic encephalopathies and epileptiform changes on the EEG (group 1) and in children with clinical manifestations of ASD in which cases parents and health professionals did not note history of epileptic seizures or noted a one-off case of epileptic seizures, but with epileptic changes in the EEG (group 2) mostly noted the course of ASD of mild or moderate severity. In contrast, in children with clinical manifestations of ASD, epileptic seizures and epileptiform changes on the EEG (group 3), mostly severe forms of ASD ($p < 0.05$) were observed.

During the neurological examination of children with EE and ASD, it was found that the frequency of detection of abnormalities in neurological status was significantly higher among children with severe ASD (35.7%) than in children with moderate ASD (19.0%) ($p < 0, 05$).

It was found that the main clinical features of the onset of the disease in children with clinical manifestations of ASD but without epileptic encephalopathies and

epileptiform changes on the EEG were delayed speech development (100.0%), hyperactive behavior (87.5%), lack of role playing ability (74.2 %) and manifestations of aggressive behavior in one third of children (34.2%); in children with clinical manifestations of ASD in whom parents and health professionals did not note or noted a one-off case of epileptic seizures, but with epileptic changes on the EEG the first place was shared by delayed language development and hyperactive behavior in (100%) children, also in more than half (56.2%) of children are characterized by manifestations of aggression; Children with clinical manifestations of ASD, epileptic seizures and epileptiform changes on the EEG 100% of all children had delayed language development, but a distinguishing feature compared to other groups is the presence of regression of speech and speech development in 60%, also in 82.3% of children in this group there was no role playing at all ($p < 0.05$).

It has been shown that epileptic seizures or the appearance of epileptiform changes on the EEG is one of the dominant triggers for the development of ASD in young children, as it was observed in 65.3% of children with ASD, including 67.6% of children with severe ASD ($p < 0.01$).

Overall, epileptic seizures throughout lifetime were observed in 41.9% of children with ASD. In the group of examined children with frequent epileptic seizures and ASD ($n = 34$) the nature of seizures was analyzed and generalized or secondary-generalized seizures predominated (36.4%). Among children of the second group, seizures in most cases could happen as a one-off case in 37% ($n = 12$) of children and were generalized tonic-clonic. We also found a positive correlation between the age of onset of epileptic seizures and the age of onset of skill regression in children with ASD ($r = 0.559$). It has been determined that the predominant cause of ASD in young children is convulsive and non-convulsive paroxysmal conditions that occur in the first year of life.

One of the stages of the study was a comparative analysis of data obtained by routine EEG lasting up to 30 minutes and video-EEG sleep monitoring. We found that

in children of the 1st group with autism spectrum disorders, there were characteristic changes in the EEG, which were characterized as conditional epileptiform or "functional" changes in bioelectrical activity of the brain in one third of children (34.5%). These changes were described as focal spike-wave activity, spike-wave activity without any epileptiformity. All children with such "conditional epileptiform" or functional changes were video-EEG-monitoring during night sleep. After video-EEG monitoring in children of this group, it was noted that the focal slow-wave activity, which took place in the background recording, during sleep is modified into epileptiform patterns. Video-EEG monitoring was also performed in children of the second group who did not have epileptic seizures and routine EEG showed focal epileptiform activity. As a result of video-EEG monitoring of sleep, revealed epileptic activity in 8 (22.8%) of the examined children of the first group in which "conditional epileptiform activity" was described and in 29 (91.0%) children of the second group focal epileptiform activity was modified into secondary -generated ($p < 0,05$).

It should be noted that in children with epileptic seizures and autism spectrum disorders (group 2) significantly predominated frontal and central localization of epileptic activity. In children with ASD without epileptic seizures (group 1), we noted two dominant epileptogenic foci, the first in the frontal and central channels (i.e. waveforms), and the second in the temporal and parietal channels. When comparing the first and second groups, it is impossible not to notice a significantly higher number of cases with localization of epileptogenic foci in the temporal and parietal channels in children of the 1st group, without motor seizures ($p < 0.05$).

It is also necessary to pay attention to the lateralization of epileptiform foci, where the predominance of activity in the left channels over the right. Along with the presence of epileptiform activity over the temporal and parietal channels, mostly on the left, no activity was recorded in the central and parietal channels. Localization of epileptogenic foci in the temporal and parietal areas may be the reason that children had behavioral and cognitive disorders and no motor seizures, which is typical for children of the 2nd group.

The study once again suggests that the developing brain should work harmoniously. Brain structure disorders, manifested by certain clinical symptoms is accompanied by changes in the electrical activity of neurons, which can be recorded with a carefully conducted EEG study. Therefore, it is necessary to approach the treatment of ASD from an etiopathological position, rather than symptomatic correction of disorders.

In the study of GABA levels in plasma in children, the average concentration of the 1st group was $(25.14 \pm 7.05) \mu\text{g} / \text{ml}$; 2nd group $(18.3 \pm 1.9) \mu\text{g} / \text{ml}$ (Fig. 2.5); 3rd group - $(17.8 \pm 2.3) \mu\text{g} / \text{ml}$.

The study found that the concentration of GABA in the plasma of children of groups 2 and 3, i.e. children with ASD who had clinical epileptic seizures or epileptiform activity on the EEG was lower than in children with ASD without epileptic seizures (the difference between the groups was statistically reliable, $p < 0.001$).

Thus, the results of studies indicate a statistically significant decrease in the concentration of GABA in the plasma of only those children with ASD who have concomitant epileptic seizures or epileptiform changes in the EEG.

When analyzing the concentration of fatty acids, it should be noted that in the blood serum of children there was a significantly low level of omega-3 fatty acids and saturation of omega-6 PUFA in all groups of children.

The study revealed an imbalance in the level of essential polyunsaturated fatty acids due to deficiency of essential linolenic acid and its metabolite docosapentaenoic acid, especially in children with ASD and epileptiform changes in the EEG (group-2) ($p < 0,01$). Among the omega-6 fatty acids a high content of essential linoleic acid and its metabolite- arachidonic acid was found, which causes the total excess of this group of PUFA, more pronounced in the 1st and 2nd groups.

In particular, the ratio of omega-6 / omega-3 in children from the 1st group was 15.6 in children from the 2nd group 36.2, and in the 3rd group - 19.5 ($p < 0.002$). The

ratio of the main metabolites of AA / DHA in the 1st was 11.7, in the 2nd group 8.94, in the 3rd group - 5.27 ($p < 0.05$).

Normally, the ratio of omega-6 / omega-3 in the analysis of literature sources is 4:1, the maximum acceptable value is 9:1. The data obtained may indicate an excess of both basic polyunsaturated omega-6 fatty acids as well as their metabolites and a deficiency of omega-3 PUFAs in both groups.

For the first time in the diagnosis of epileptic encephalopathies with ASD, a mechanism for estimating the unsaturation index (UI) of fatty acids was developed. With the use of the UI indicator it is possible to make a relative assessment of the structural features of the cell membrane. Fatty acid UI or double bond index is considered an integral indicator that reflects the saturation of the cell membrane of omega-3 and omega-6 PUFA. It can reflect the fluidity of the cell membrane.

When assessing the unsaturation index (UI), the results show a lower level of UI in children of the third group who have manifestations of ASD and epileptic seizures compared to other groups ($p < 0.05$).

The developed diagnosis outline of diseases with manifestations of ASD in young children makes it possible to identify in a timely manner the pathological conditions underlying the development of symptoms of ASD, namely epileptic encephalopathies. Epileptic encephalopathies have been found to be one of the leading causes of ASD symptoms in young children (67% of children with severe ASD and 11% of ASDs of moderate or mild ASD).

The scientific novelty of the obtained results

The scientific novelty of the obtained results is that for the first time in pediatrics in Ukraine the expediency of complex instrumental and laboratory examination of children with ASD in order to improve early diagnosis and search for causes of this condition is scientifically substantiated.

The role of epileptic seizures, as well as subclinical (non-convulsive) epileptic activity, as the dominant "trigger" of the disease in young children. It has been shown that children with ASD are characterized by electrophysiological changes in cortical rhythm in the form of focal epileptiform activity and local deceleration of rhythm in the frontal lobes of the left hemisphere and parietotemporal parts of the right hemisphere in children with and without epileptic seizures.

For the first time in Ukraine, the informative value of estimating the index of non-saturation of fatty acids in neurology and neuropediatrics as an integrated indicator that can reflect the relatedness of cell membranes, including the nervous system. The evaluation of this indicator can be taken into account for the treatment with anti-convulsive drugs as it will improve the functioning of ion channels of the cell membrane.

The practical significance of the obtained results

The practical significance of the obtained results is that the results of the study became the basis for:

a) a method for estimating the index of unsaturated fatty acids in children with autism spectrum disorders (Patent for utility model №119946, UA, IPC G01N 33/48, G01N 30/00 / Kirilova LG, Yuzva OO, Klimashevsky B .M. - SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician OM Lukyanova NAMS of Ukraine" - №201705649; application 07.06.2017; date of official publication - 10.10.2017, Bull. №19).

b) a method for diagnosing speech disorders in young children and preschool children with autism spectrum disorders (Patent for utility model №143480, UA, IPC A61B10 / 00: Kirilova LG, Miroshnikov OO, Tkachuk LI, Yuzva OO, Robak HO - patent owner: State Institution "IPAG named after Academician OM Lukyanova NAMSU", date of application: 27.07.2020.

c) scientific work "Algorithm for genetic diagnosis of epileptic encephalopathies with autism spectrum disorders in children."

The results of the work are implemented in the practical activities of neurological departments: Rivne regional children's hospital, Rivne regional children's hospital, SI "Institute pediatrics, obstetrics and gynecology names after acad. O.M. Lykhanova NAMS of Ukraine".

Key words: brain, GABA, children, diagnosis, long-chain PUFA, electroencephalography, epilepsy, epileptic encephalopathies, omega-3, autism spectrum disorders, seizures, orphan diseases, hereditary metabolic disorders

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці у яких викладено основні наукові результати дисертації

1. Kyrylova L.G., Miroshnikov O.O., Yuzva O.O. (2022). Paroxysmal sleep disorders in children with epileptic encephalopathies and autism spectrum disorders. *Modern Pediatrics, Ukraine*, 5(125), 76-83. DOI:10.15574/SP.2022.125.76.

Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

2. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. (2022). Особливості обміну омега-3/омега-6 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 2(90), 31-38. DOI: 10.15574/PP.2022.90.31.

Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

3. Kyrylova L., Miroshnykov A., Yuzva A. (2021) Clinical and Genetic Aspects of Speech Development Disorders Associated with Epileptic Encephalopathies and Autism Spectrum Disorders in Children. *Pediatrics. Eastern Europe*, 9(3), 456-468. DOI: 10.34883/PI.2021.9.3.013. (ScopusQ4).

Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

4. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. (2021). Ранні інфантильні епілептичні енцефалопатії типів 1 та 2: огляд літератури та власне спостереження. *Міжнародний неврологічний журнал*, 17(4), 68-75. DOI:

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237605>. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення,

статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

5. Kyrylova L., Miroshnykov A., Yuzva A (2020). Epileptic Encephalopathies in Children with Autistic Spectrum Disorders: from Molecular Genetic Diagnostics to Target Therapy. "Psychiatry psychotherapy and clinical psychology, 2(12), 249-259. DOI 10.34883/PI.2021.12.2.006. (ScopusQ4). Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

6. Кирилова Л. Г., Мірошников О. О., Юзва О. О. (2020). Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 2). Міжнародний неврологічний журнал, 16 (5), 48-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.16.5.2020.209252>. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено статистичну обробку даних, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

7. Кирилова Л. Г., Мірошников О. О., Юзва О. О. (2020). Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 1). Міжнародний неврологічний журнал, 16 (4), 37-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.16.4.2020.207348>. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено статистичну обробку даних, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

8. Кирилова Л. Г., Мірошников О. О., Погребняк А. Б., Юзва О. О. (2019). Епілептичний міоклонус повік з абсансами (синдром Дживонса): огляд літератури й клінічне спостереження. Міжнародний неврологічний журнал, 4, 33-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.4.106.2019.174049>. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

9. Kyrylovs L.G. Myroschnikov A.A., Yuzva A.A. (2019). Optimization of Diagnostics of Autistic Spectrum Disorders in Young Children. Pediatrics. Eastern Europe, 2, 229-241. <http://recipe.by/wp->

content/uploads/woocommerce_uploads/2019/07/YE1_2_2019_Pediatrics.indd_.pdf (Scopus Q4). Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено статистичну обробку даних, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

10. Антипкін Ю. Г., Кирилова Л. Г., Юзва О. О., Мірошников О. О. (2019) Проблема розладів аутистичного спектру в дітей з позиції дитячого невролога: безперервний процес пізнання складної дитини. Журнал Національної академії медичних наук України, 25(2), 188-195. http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2019_25_2_10. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному та ынструментальному обстеженні, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

11. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О., Радзіховська О.В.(2017). Синдром Кабукі як причина генетично детермінованої затримки психомоторного розвитку та розладів аутистичного спектра. Перинатология и педиатрия, 1, 103-108. http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2017_1_21 Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено клінічне спостереження, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

12. Кирилова Л.Г., Ткачук Л.І., Мірошников О.О., Юзва О.О., Цюбко О.І. (2017). Порухення метаболізму нейромедіаторів у дітей із розладами аутистичного спектра (огляд літератури та власні дані). Міжнародний неврологічний журнал, 4, 7-14. DOI: 10.22141/2224-0713.4.90.2017.107256 Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено статистичну обробку даних, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

13. Кирилова Л.Г. Мірошников О.О., Ткачук Л.І., Юзва О.О.(2017). Порухення мітохондріального обміну у дітей з розладами аутистичного спектра: огляд літератури та власні дані. Современная педиатрия, 8, 111-119. DOI:

10.15574/SP.2017.88.111.Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено статистичну обробку даних, підготовлено висновки та статтю.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

14. АнтипкінЮ.Г., КириловаЛ.Г., МірошниковО.О., ЮзваО.О., ДоленкоО.О., БерегелаО.В. (2021). Проблемні питання органних захворювань нервової системи у дітей. Журнал НАМН України, 27(2), 140-148.<https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2021-2-8>.Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено збір даних та їх узагальнення, підготовлено висновки та статтю.

15.Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О.(2018). Нейрометаболичні порушення в патогенезі епілептичних енцефалопатій і розладів аутистичного спектра в дітей. Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського, 6(1), 55-62. http://nbuv.gov.ua/UJRN/jorn_2018_1_10.Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

16. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Кізляк-Бубряк М.Е. (2017). Перинатальна неврологія та орфанні захворювання в Україні: проблеми та перспективи. Перинатология и педиатрия, 2, 126-133.Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено збір даних та їх узагальнення, підготовлено висновки та статтю.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

17. Кирилова Л.Г., Ткачук Л.І., Мірошников О.О., Юзва О.О. (2021) Подано заяву на реєстрацію авторського твору: «Алгоритм генетичної діагностики епілептичних енцефалопатій з розладам аутистичного спектру у дітей» Дисертантом проведено інформаційний пошук, оформлено документацію, заявку.

18. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. (2021) «Повноекзомне секвенування в діагностиці епілептичних енцефалопатій у дітей (Клінічний випадок синдрому Чжу-Токіта-Такенучі-Кім)» Матеріали VХ Конгресу педіатрів «Актуальні проблеми педіатрії», Київ. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

19. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. (2020). «Нейрометаболична епілептична енцефалопатія з розладом аутистичного спектру викликана дефіцитом аденілосукцинат ліази (ADSL): клінічні випадки» Матеріали Всеукраїнської науково-практичної онлайн конференції з міжнародною участю II Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика, м. Полтава. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

20. Кирилова Л.Г., Юзва О.О. (2019). «Оцінка індексу не насиченості у дітей з епілептичними енцефалопатіями та РАС» Матеріали II Національного конгресу «Актуальні питання неврології» м.Київ. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації, виступ із доповіддю.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ANNOTATION	9
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	17
ЗМІСТ	22
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ОСНОВНИХ ЛАНОК ПАТОГЕНЕЗУ ТА ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	32
1.1. Проблема діагностики епілептичних енцефалопатій з проявами розладів аутистичного спектру, від минулого до сучасного.....	32
1.2. Сучасний науковий погляд невролога на проблему розладів аутистичного спектру у дітей раннього віку.....	37
1.3. Роль нейротрансмітеру гамма-аміномасляна кислота в патогенезі епілептичних енцефалопатій та розладів аутистичного спектру у дітей раннього віку.....	38
1.4. Генетичні новели та епігенетичні фактори розвитку епілептичних енцефалопатій та розладів аутистичного спектру у дітей раннього віку.....	42
1.5. Роль омега-3 поліненасичених жирних кислот як епігенетичного фактору розвитку епілептичних енцефалопатій та розладів аутистичного спектру у дітей раннього віку.....	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	52
2.2. Методи дослідження.....	56

РОЗДІЛ 3.КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНА ОЦІНКА СТАНУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ ТА ПРОЯВАМИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ	67
РОЗДІЛ 4.ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЧНОЇ КАРТИНИ У ДІТЕЙ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ ТА ПРОЯВАМИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ	78
РОЗДІЛ 5.ОЦІНКА РІВНЯ ГАЛЬМІВНОГО НЕЙРОТРАНСМІТЕРА ГАМК У ДІТЕЙ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ ТА ПРОЯВАМИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ	88
РОЗДІЛ 6.ОЦІНКА РІВНЯ ПОЛІ НЕНАСИЧЕНИХ ОМЕГА-3 ЖИРНИХ КИСЛОТ У ДІТЕЙ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ ТА ПРОЯВАМИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ	92
РОЗДІЛ 7.АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ З РОЗЛАДОМ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ...	100
ВИСНОВКИ.....	112
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	119
ДОДАТКИ.....	138

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ГАМК – гамма-аміномасляна кислота
- ДЕПД – доброякісний епілептиформний патерн дитинства
- ДЦП – дитячий церебральний параліч
- ЕЕГ – електроенцефалографія
- ЕКГ – електрокардіографія
- КЕД – когнітивна епілептиформна дезінтеграція
- КТ – комп’ютерна томографія
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- ІНН – індекс ненасиченості жирних кислот
- НЖК – поліненасичені жирні кислоти
- ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти
- РАС – розлади аутистичного спектру
- ЦНС – центральна нервова система
- ФЛП-А – фосфоліпаза А
- ADI-R – діагностичне інтерв'ю аутизму переглянуте
- ASQ – скринінговий опитувальник аутизму
- АТЕС – анкета для оцінки ефективності лікування аутизму
- CARS – дитяча рейтингова шкала аутизму
- CNV – варіація числа копій генів
- CSWS – продовжена пік-хвильова активність протягом повільного сну
- DSM-V – діагностичне і статистичне керівництво з психічних розладів, п'яте видання
- DWC – комплекс Денді-Уокера
- ESES – електричний епілептичний статус повільного сну
- ESSENCE – ранні симптоматичні синдроми, що виявляються при клінічному обстеженні нейророзвитку

- FXS – синдром Х-ламкої хромосоми
- M-CHAT – модифікований скринінговий тест на аутизм для дітей раннього віку
- MNS – система дзеркальних нейронів
- NICE – Національний інститут здоров'я та медичного обслуговування
- NRP2 – нейропілін 2
- NRXN1 – неурексин 1
- PDD-NOS – первазивний розлад розвитку не уточнений
- PDDST-II – скринінговий тест загальних порушень розвитку
- PTEN – гомолог фосфатази і тензину, розташований на 10-й хромосомі
- SHANK3 – багатий проліном синапс-протеїн-2
- SNV – одно-нуклеотидний варіант
- STAT – скринінговий тест аутизму для дітей 2-річного віку
- TSC – комплекс туберозного склерозу

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Проблема стрімкого зростання розладів аутистичного спектру (РАС) є не вирішеною задачею сучасного суспільства. За останнє десятиліття виявлена тенденція до зростання поширеності РАС від 8,08 випадків 1000 дітей в 2004 до 20,53 на 1000 дитячого населення в 2014 році, що охоплює до 2% дітей. Однозначної відповіді, щодо такого стрімкого зростання немає, хоча більшість науковців пояснюють дане зростання покращенням діагностики[1]. Наприклад, в США станом на 2020 рік діагноз РАС встановлюється одній із 54 дітей, згідно зведеного висновку Центру контролю за хворобами, тоді як в 2016 році повідомлялося про 1 на 62 випадки[2,3]. Згідно останніх глобальних досліджень Presmanes Hiil A. та Fombonne E. (2014) було встановлено, що у світі станом на 2012 рік поширеність розладів аутистичного спектру серед дітей становить 62 випадки на 10 000 дитячого населення і має тенденцію до росту [4]. Грунтовних вітчизняних епідеміологічних досліджень рівня захворюваності дітей на РАС в Україні на сьогодні не проводилось, але ймовірно має таку ж тенденцію.

Останнім часом дослідники звертають увагу на поєднання у дітей РАС з маніфестними клінічними або субклінічними електроенцефалографічними епілептиформними змінами біоелектричної активності головного мозку (БЕАГМ).

Стосовно патогенезу науковцями було виділено декілька факторів, що можуть лежати в основі епілептичних енцефалопатій, когнітивної дезінтеграції та РАС, а саме: перш за все це генетично детерміновані порушення процесів дозрівання головного мозку; порушення нейрональних зв'язків, внаслідок постійної тривалої епілептиформної активності що може бути виявлено шляхом проведення ЕЕГ моніторингу; морфологічні змінами в мозку, що обумовлені патологією пренатального розвитку; останнім часом говорять про епігенетичний фактор розвитку захворювання, тобто поєднану роль як генетичних факторів, так і фактор впливу навколишнього середовища.

Серед епігенетичних факторів в закордонних дослідженнях була приділена велика увага вивченню порушення обміну есенціальних жирних кислот, що можуть лежати в основі патогенезу РАС у дітей. Зокрема, дослідження показників перинатального рівня жирних кислот вагітних та породіль показало достовірні дані, щодо вищої ймовірності розвитку РАС у дітей народжених від матерів з низьким рівнем омега-3 ПНЖК та з порушеним співвідношенням омега-3:омега-6 ПНЖК [5]. Порушення співвідношення між арахідоною кислотою (АК) та ейкозапептаною кислотою (ЕПК) у дітей з РАС порівняно зі здоровими дітьми також було виявлене [6].

Таким чином, невизначеність стосовно етіологічних та патогенетичних механізмів, алгоритму ранньої діагностики і лікування РАС у дітей раннього віку приводить до їх пошуку. На сьогодні дослідники дискутують щодо того чи епілептичні енцефалопатії (судомні і безсудомні) у дітей раннього віку можуть бути в основі розвитку РАС, чи це споріднені захворювання. Що стосується ролі ПНЖК у патогенезі цього патологічного процесу проблема залишається відкритою і потребує подальшого вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом комплексної планової НДР відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями «Розробити критерії ранньої діагностики та комплексне лікування безсудомних нерозпізнаних форм епілептичних енцефалопатій та визначити їх роль у формуванні когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектру у дітей раннього віку» (номер державної реєстрації 0119U000146).

Мета дослідження: Підвищення ефективності діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою РАС у дітей на підставі вивчення клінічних особливостей перебігу, оцінки рівня нейротрансмітеру (ГАМК) та біохімічних показників спектру жирних кислот плазми крові.

Відповідно до зазначеної мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Провести аналітичний огляд праць стосовно взаємозв'язку між епілептичними енцефалопатіями, розладами аутистичного спектру, метаболізмом жирних кислот, рівнем нейротрансмітерів у дітей раннього віку
2. Визначити частоту епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку з клінічними проявами розладів аутистичного спектру
3. Сформувати групи дітей в залежності від специфічних змін на ЕЕГ серед усіх дітей з клінічними проявами РАС та виділити клінічні особливості перебігу епілептичних енцефалопатій
4. Визначити особливості ліпідного спектру крові та рівня ГАМК плазми крові у вибраних групах дітей.
5. Розробити діагностичні критерії та методи корекції епілептичних енцефалопатій з клінічними проявами розладів аутистичного спектру на основі вивчення концентрації ГАМК та співвідношення омега-3/омега-6 ПНЖК плазми крові

Об'єкт дослідження: епілептичні енцефалопатії з клінічними проявами РАС у дітей віком від 2 до 6 років з попереднім діагнозом затримка психомовленнєвого розвитку, аутизм, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги.

Предмет дослідження: рівень гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) плазми крові та лабораторні показники рівня есенціальних та неесенціальних жирних кислот сироватки крові у дітей та його зв'язок з епілептичними енцефалопатіями, когнітивною дезінтеграцією та розладами аутистичного спектру.

Методи дослідження: клініко-анамнестичний, психодіагностичний (методи PDDST-II, CARS, АТЕС), інструментальний метод (електроенцефалографія, відео-ЕЕГ моніторинг, в тому числі під час нічного сну,) лабораторний (ліпідний спектр сироватки крові, ГАМК-плазми крові), аналітико – статистичний метод.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше показана роль субклінічної (безсудомної) епілептичної активності у вигляді фокальної

епілептиформної активності та наявності локального уповільнення ритму у лобних відведеннях лівої півкулі та тім'яно-скроневих відділах правої півкулі мозку, як ймовірного «пускового механізму» когнітивного регресу з клінічними проявами РАС у дітей раннього віку.

Вперше, завдяки цілеспрямованому клінічному спостереженню та проведенню нічного відео-ЕЕГ-моніторингу, була акцентована увага на судомних та безсудомних пароксизмальних станах, які виникають на першому році життя і призводять до регресу комунікативних та когнітивних функцій на другому та третьому роках життя.

Вперше визначено інформативну цінність оцінки індексу ненасиченості жирних кислот в неврології та нейропедіатрії як інтегрального показника, що показує величину дисбалансу омега6/омега3 ПНЖК та може відображати стан рідинності клітинних мембран, зокрема нейронів.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що запропоновано дітям з клінічними проявами РАС, навіть без скарг на епілептичні напади, на первинному етапі діагностики проводити стандартне ЕЕГ дослідження (30 хв.) з обов'язковим ЕЕГ моніторингом нічного сну в наступних етапах

Запропоновано впровадження клінічного маршруту пацієнта та алгоритму діагностики епілептичних енцефалопатій з розладами аутистичного спектру, що сприяє ранньому початку лікування, зменшенню інвалідизації та покращення соціальної адаптації хворої дитини

Рекомендовано на основі проведеного дослідження (визначення концентрації гамма-аміномасляної кислоти та омега-3/омега-6 поліненасичених жирних кислот) призначати препарати з вмістом ГАМК та омега-3 в комплексній терапії дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектру

Результати дослідження стали підґрунтям для:

1. Спосіб оцінки індексу не насиченості жирних кислот у дітей з розладами аутистичного спектру (Патент на корисну модель №119946, UA, МПК G01N 33/48, G01N 30/00 / Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Клімашевський В.М. - ДУ

«Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» – №201705649; заяв. 07.06.2017; дата офіційної публікації – 10.10.2017, Бюл. №19).

2. Спосіб діагностики порушень мови у дітей раннього віку та дошкільного віку з розладами аутистичного спектру (Патент на корисну модель №143480, UA, МПК А61В10/00: Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Ткачук Л.І., Юзва О.О., Робак Х.О. - патентовласник: ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ»; дата подання заявки: 27.07.2020.

Запропоновано алгоритм ранньої діагностики патологічних станів з проявами РАС у дітей раннього віку, що лягло в основу наукового твору «Алгоритм генетичної діагностики епілептичних енцефалопатій з розладам аутистичного спектру у дітей» Кирилова Л.Г. Ткачук Л.І., Мірошников О.О. Юзва О.О. Обґрунтована доцільність включення препаратів що містять омега-3 ПНЖК у поєднанні з препаратами нейрометаболічної дії для корекції симптомів РАС у дітей обраної групи.

Впровадження результатів дослідження в практику. Рівненської обласної дитячої лікарні, Івано-Франківської обласної дитячої лікарні та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою роботою здобувача. Автором самостійно був проведений аналіз вітчизняної і зарубіжної літератури з обраної проблеми. Разом з науковими керівниками визначені мета, задачі і методи дослідження. Самостійно виконані збір, вивчення і аналіз клінічного матеріалу, створена база даних результатів обстеження дітей. Автор особисто проводив курацію обстежених дітей та інтерпретацію результатів ЕЕГ, оцінку рівня ГАМК плазми крові та даних ліпідного спектру крові. Відбір хворих та призначення терапії, динамічне спостереження за дітьми, які її отримували, проведені автором особисто. Автором самостійно була проведена статистична обробка отриманих даних. Разом із науковими керівниками були сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації для забезпечення

їх впровадження в практику охорони здоров'я. Всі розділи дисертації здобувачем написані самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і матеріали за темою дисертації викладені та обговорені на регіональній конференції Асоціації дитячих неврологів м. Києва (Київ 2019); II Національному конгресі «Актуальні питання неврології» (м.Київ 2019); Всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю II Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика (м. Полтава 2020); вебінарі з циклу «Складна дитина: в пошуках діагнозу та терапії» (березня 2021); науково-практичній конференції «Здобутки та перспективи перинатальної неврології в Україні (Київ 2021); вебінарі з циклу «Складна дитина: в пошуках діагнозу та терапії» (червень 2021); VX Конгресі педіатрів «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації автором опубліковано 13 наукових праць, з яких 9 статей - у фахових журналах, що рекомендовані ДАК України, 3 статті - у виданнях Scopus – Q4, 4 публікації - у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій, опубліковано 2 нововведення в Реєстрі галузевих нововведень України. Видано 1 науковий твір.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 144 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали та методи дослідження", п'яти розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Список використаних джерел обсягом 19 сторінок містить 177 джерел (з них 21 - кирилицею та 156 - латиницею). Дисертація ілюстрована 12 таблицями і 17 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ВИВЧЕННЯ ПРОБЛЕМИ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ З ПРОЯВАМИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ОСНОВНИХ ЛАНОК ПАТОГЕНЕЗУ ТА ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 ПРОБЛЕМА ДІАГНОСТИКИ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ З ПРОЯВАМИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ, ВІД МИНУЛОГО ДО СУЧАСНОГО.

Аналізуючи дані літератури звертає увагу факт досить частого взаємозв'язку розладів аутистичного спектру (РАС) та епілептичних енцефалопатій (ЕЕ), епілептиформних змін на ЕЕГ з рівнем когнітивного розвитку та прогностичними перспективами щодо лікування [7]. Дослідники РАС прийшли до висновку, що в сьогодення діагностичні критерії, особливо в DSM-5 більш розширені порівняно з класичними, які були запропоновані Л. Каннером [8,9]. Діти з РАС різняться як різним ступенем вираженості класичних проявів, таких як, затримка мовленнєвого розвитку, стереотипії, порушення соціального контакту, так і в залежності від рівня інтелекту або інтелектуальної недостатності [10]. Особливістю у дітей з РАС та епілепсією або епілептиформними змінами на ЕЕГ є більш низький рівень інтелекту ($IQ < 70$) та регресивний характер перебігу захворювання [11]. Тобто, з часом стан ментального здоров'я дітей погіршується, що не характерно для дітей з «класичним» варіантом аутизму. Крім того, необхідно згадати дослідження ElAcharCM. та SpenceSJ., де було відмічено що для дітей з РАС та епілепсією притаманні характерні два пікових періоди розвитку судом або виявлення епілептиформних змін на ЕЕГ - це період грудного віку та пубертатну; і переважає саме перший віковий період [12,13].

Зважаючи на закордонні дослідження та дані, що отримані у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» варто акцентувати увагу на тому, що саме у дітей раннього віку з порушенням нейророзвитку у формі РАС в основі може бути епілептиформна активність, що не завжди проявляється судомними нападами. Проводячи анамнестичні опитування батьків дітей хворих РАС було неодноразово підмічено, що вони відмічають в більшості випадків порушення розвитку у 12-18 місячному віку і регресивний перебіг хвороби з розвитком інтелектуально-мнестичної недостатності, що характерно саме для «епілептиформного генезу» РАС [14].

Причиною відсутності моторних нападів у дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ може бути локалізація патологічної активності в когнітивних або сенсорних зонах і відсутність поширення її на моторні зони. Або інша ситуація коли батьки не звертають уваги на епілептичні не моторні напади й описують як «задумливість» або «мрійливість», а насправді це класичні абсанси. Це тільки один з прикладів, що зустрічається в практиці невролога. Введення в нову класифікацію епілептичних нападів немоторних фокальних пароксизмів у вигляді сенсорних, когнітивних, емоційних або зупинки діяльності, дещо розширило можливості діагностики [15].

Коли ми говоримо про епілептиформні зміни на ЕЕГ то розуміємо, що структури головного мозку проявляють певну дисфункцію і в залежності від локалізації виникає певна симптоматика, що має назву семіологія нападів. В більшості випадків проявляється дисфункція неокортексу і як було сказано вище, пік даних проявів припадає на ранній дитячий вік, як правило до 5-ти років [16]. Дані прояви слід інтерпретувати з позиції нейрофізіології, адже дозрівання кори у дітей відбувається саме до 5-7 річного віку. Тобто, стає очевидним, що іде порушення саме процесів нейророзвитку або нейрофізіологічного дозрівання.

Видатний дослідник в галузі РАС та епілепсії R. Tuchman у своєму дослідженні проведеному в 2015 році відмітив тісний взаємозв'язок РАС та епілепсії, що відобразилось в його публікації: «РАС та Епілепсія: дві сторони однієї монети» [17]. Все більше дослідників схиляються до точки зору, що в ранньому дитячому віці РАС та епілепсія це не коморбідні стани, а процеси порушення нейророзвитку, остаточну причину яких необхідно становити [18].

Іншою дотичною проблемою в діагностиці порушення процесів нейророзвитку є виявлення змін на ЕЕГ. Інколи при наявності епілептичних судом клінічно ЕЕГ моніторинг не дає класичної епілептиформної картини. Можуть бути виявлені не специфічні зміни на ЕЕГ у вигляді вповільнення або асиметрії ритму, повільні хвилі, фокальні гострі хвилі, можливі і генералізовані епілептиформні зміни, що як правило виявляються при ЕЕГ-моніторингу сну і відсутні при рутинній ЕЕГ [19]. Проте, остаточних діагностичних ЕЕГ критеріїв епілептиформної або «псевдоепілептиформної» активності головного мозку у дітей з РАС на сьогодні не сформовано і потребує проведення досліджень.

Деякі дослідники стверджують, що й у здорових дітей можливі епілептиформні зміни на ЕЕГ. Одне з таких досліджень проведене Millichap J.G у 2010 році із залученням 382 дітей віком від 6 до 13 років без неврологічної симптоматики виявило епілептиформну активність у 6,5%, як правило в роландичній області та яка отримала надалі назву «доброякісні епілептиформні патерни дитинства» (ДЕПД) [20]. Проте, як показують власні спостереження у дітей з РАС вищенаведені ДЕПД не можна вважати доброякісними [14,21]. Вивчення ЕЕГ змін у здорових дітей раннього віку не проводилося, тому не можна стверджувати, що епілептиформна активність для даного віку повинна мати таку ж характеристику. Затримка мовленнєвого розвитку з аутистичною симптоматикою у дітей в 31% супроводжується епілептиформною активністю при ЕЕГ моніторингу нічного сну, а при регресі мовленнєвого розвитку частота даних змін зростає до 60% [22].

Необхідно звернути увагу, що при застосуванні магнітної ЕЕГ рівень виявлення епілептиформної активності у дітей з РАС зростає до 82 % [23]. У дослідженні серед 72 хлопчиків та 20 дівчаток з РАС було виявлено когнітивний регрес, асоційований з епілептиформними змінами на ЕЕГ у 15 % з 76 дітей без клінічних проявів епілепсії. Середній вік початку розвитку когнітивного регресу становив 23 місяці. Приблизно у 50% дітей відмічалася центрально-темпоральна локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ. У дітей з епілептиформним регресом був нижчий рівень когнітивних показників порівняно з дітьми без епілептиформних змін на ЕЕГ [24,25].

Особливі труднощі діагностики ЕЕ у дітей раннього віку полягають у тому, що не маючи чітких клінічних проявів у вигляді «класичних» моторних епілептичних нападів, ні епілептиформних проявів на енцефалограммі, основна увага звертається на порушення поведінки та когнітивний регрес. Епілептичні напади у дітей з РАС можуть мати прихований для батьківського ока характер та помилково інтерпретуватися батьками як стереотипна поведінка, істерики, тики або порушення нічного сну.

Зустрічаються ситуації, коли розвиток дитини з перших місяців життя має аутистичний (первазивний) характер, а епілептичні напади приєднуються згодом. Однак, частіше спостерігалися формування когнітивних та поведінкових змін, що виникають після дебюту епілептичних нападів. Особливо, це характерно для ЕЕ, при яких тяжкі судомні напади у поєднанні із руйнівною епілептиформною активністю на ЕЕГ призводять до когнітивних та поведінкових порушень. До них, зокрема, відносять епілептичні синдроми неонатального та дитячого віку (Отахара, Веста, Ленокса-Гасто, Драве та ін) [26].

За клінічним перебігом виділяється два типи ЕЕ: I тип виникає у дітей з епілептичними синдромами, при яких розлади когнітивної сфери, інтелекту, мови і поведінки з «аутистикоподібними» проявами формуються в результаті частих епілептичних нападів; II тип характеризується психічними і соціальними порушеннями, в тому числі розладами аутистичного спектру, при відсутності

епілептичних нападів. Другий варіант ЕЕ визначається як когнітивна епілептиформна дезінтеграція – синдром набутих порушень вищих психічних функцій у дітей, асоційований з епілептиформною активністю на ЕЕГ при відсутності у них епілептичних нападів або з поодинокими нападами в анамнезі [27].

За результатами власних клінічних досліджень та згідно останніх літературних публікацій необхідно зазначити третю групу– коли наявні клінічні прояви РАС, але можуть бути відсутні або не діагностовані епілептичні напади та не виявлятися грубі зміни епілептиформного характеру на ЕЕГ. Це так звані ЕЕ з РАС та прихованими або не розпізнаними нападами [26-28].

Змінюються підходи і до розуміння ЕЕ в світовій спільноті неврологів. Зокрема, термін ЕЕ який був виокремлений в класифікації ІЛАЕ (2010), був доповнений терміном «енцефалопатія розвитку», що додало ще один крок для розуміння найбільш важкої групи епілепсії [27]. Згідно досліджень проф.І. Шеффер (2019), ЕЕ визначається наявністю частої епілептиформної активності, яка негативно впливає на розвиток, типово спричиняючи уповільнення або погіршення розвитку, і, як правило, пов'язана з частими судомою [29].

Перебіг ЕЕ може бути як статичним, так і прогресуючим. З часом при ЕЕ можуть погіршуватися, як окремі когнітивні або мовні функції дитини, так і весь розвиток в цілому, та мати клінічні прояви РАС. Як епілептичні напади так і сама по собі міжіктальна епілептиформна активність мозку, що проявляється змінами на електроенцефалограмі при ЕЕ можуть безпосередньо погіршувати когнітивні функції та поведінку дитини. Ці порушення можуть значно варіюватися по тяжкості та виникати у будь-якому віці. Своєчасне лікування нападів та патологічних змін відображених на ЕЕГ може не тільки зменшити частоту випадків, але і покращити когнітивний, комунікативний, мовний та поведінковий розвиток дитини [24,29].

1.2. СУЧАСНИЙ НАУКОВИЙ ПОГЛЯД НЕВРОЛОГА НА ПРОБЛЕМУ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ.

Для всіх відомий факт, що протягом останніх десятиліть велика увага привернута до стрімкого зростання кількості дітей з розладами аутистичного спектру (РАС). Дана патологія описується як одна з найбільш невивчених та складних проблем сучасної нейропедіатрії, що обумовлено як зростанням її поширеності в усіх країнах світу, складністю ранньої діагностики так і неоднозначністю стратегій лікування.

Епідеміологічні дослідження констатують невпинне зростання поширеності РАС, навіть було введено термін "епідемія РАС"[30]. Зокрема, порівнюючи результати мультицентрових досліджень проведених в США під керівництвом Baio J. et al. та Christensen D.L. et al. (2018) де було виявленим зростання з 2012 по 2014 роки поширеності РАС серед дітей до 8 років на 1,5 %, а саме з 14,5 на 1000 дітей (1 на 69 дітей) до 16,8 на 1000 дітей (1 на 58 дітей) та останніми даними епідеміологічних досліджень (2020), проведених у США, поширеність становить 222 на 10000 (1: 45) дітей дошкільного віку, при чому хлопчики хворіють частіше ніж дівчатка у 2 рази [30-33]. Згідно даних Центру по контролю за захворюваністю США в шкільному віці частота РАС становить уже 1:52 [2].

Однак на думку дитячих неврологів така різниця в поширеності, ймовірно пов'язана з тим, що на сьогодні відсутній чіткий алгоритм диференційної діагностики РАС. Досить часто у дітей з маніфестними проявами РАС з віком встановлюють інші нозології і не рідко під клінікою РАС маскуються орфанні захворювання. Адже майже 75% орфанних хвороб проявляються в ранньому дитячому віці, а 30% пацієнтів помирає до 5-ти річного віку [34]. В дослідженнях було виявлено, що середній час від перших симптомів орфанного захворювання до встановлення точного діагнозу становить близько 4,8 р. [35] Орфанні захворювання досить часто можуть ховатися під «маскою РАС», тобто схожими

симптомами на прояви РАС, що нерідко вводить лікаря в оману та призводить до встановлення хибного діагнозу [36].

Яка насправді поширеність РАС в Україні на сьогодні достовірно невідомо, оскільки на сьогодні епідеміологічні дослідження даної патології в межах нашої країни не проводилися. Проте, як засвідчують останні публікації поширеність також зростає і в більшості випадків внаслідок покращення діагностики [37]. Проте в практичній діяльності можна стикнутися з ситуацією, що у дітей до 2006 року встановлювали такі діагнози як “розумова відсталість ” або “затримка мовного розвитку”, а після введення уніфікованого протоколу - «дитячий аутизм», більшості дітям були встановлені діагнози – «первазивні порушення розвитку» та «розлад аутистичного спектру» або «атиповий аутизм»[38].

З позиції дитячого невролога загальноживаний термін «дитячий аутизм», а тим більше «атиповий аутизм» - вважається не зовсім прийнятним, оскільки підкреслює психіатричну природу розладу і не завжди охоплює етіопатогенетичні фактори.

В більшості випадків прояви розладів аутистичного спектру можуть мати прояви в ранньому віці і розцінюватися як прояви «затримки розвитку» або «гіперзбудливості».

Проаналізувавши ряд наукових праць, можна виділити певні симптоми, які виникали у дітей до 12 місячного віку і в подальшому було діагностовано РАС:

- а) відсутність лепету у відповідний віковий діапазон;
- б) відсутність вказівного жесту;
- в) відсутня демонстрація іграшки, або зацікавленість іграшками;
- г) відсутні інші емоційні прояви у жестикулюванні («долоньки»);
- д) неузгодженість, відсутність зрозумілої іншим невербальної комунікації;
- е) підвищені емоції переважають в руховій активності;
- ж) відсутність зорового контакту з батьками;
- з) відсутнє імітування та повторювання звуків;
- и) відсутнє відгукування на ім'я;

- к) не проявляє тепла, радості;
- л) незвичайні інтонаційні модуляції мови;
- м) стереотипні рухи або пози;
- н) втрата мовних, соціальних або інших навичок (між 18 та 24 міс.)[39-41].

Проблемою є те, що встановивши діагноз «аутизм» часто завершується пошук етіологічного фактору. Відомо, що РАС може бути спричиненим значною кількістю етіологічних факторів, тому більш вдалим терміном є «розлади аутистичного спектру» порівняно з «аутизм», що може підкреслювати більш синдромальний підхід до розгляду даного питання [42]. Подібне твердження не є новим, оскільки існують спостереження які вказують, що РАС в багатьох випадках може бути синдромом при певному патологічному стані, і тому лікувати потрібно не аутистичні прояви, а основне захворювання[43]. Наприклад, причиною РАС можуть бути такі генетичні захворювання як синдром Ретта, туберозний склероз або синдром X ламкої хромосоми, тощо[44]. Це лише деякі з відомих на сьогодні генетичних причин РАС, тобто в такому випадку мова йде про РАС як комплекс проявів генетичного захворювання.

В практику було впроваджено ряд діагностичних стандартизованих опитувальників та шкал (М-CHAT, PDDST-II, CARS), що повині полегшити діагностику РАС, проте присутні одиничні публікації, в яких запропоновані алгоритми диференційного діагнозу РАС[45-48].

В 2013 р. Американською асоціацією психіатрів було оприлюднене Керівництво з діагностики і статистики психічних розладів V-го перегляду (DSM-V). В DSM-V були прописані уніфіковані критерії РАС [49].

Дивує багатьох фахівців різноманіття симптомів РАС у дитячому віці. В одних пацієнтів мають місце важкі мовленнєві розлади та інтелектуальна недостатність, що потребують інтенсивної корекції. В іншій когорти, які достатньо адаптовані можуть бути легкі обмеження у проявах соціальної взаємодії. Відповідно до даного принципу було проведено розподіл на низько-,

середньо- та високофункціональний аутизм, поділ яких заснований на рівні IQ та необхідності у повсякденному піклуванні з боку інших осіб [50].

Серед іншого, необхідно відмітити все таки істинне зростання кількості дітей, що мають прояви РАС і для з'ясування причини цього ведуться пошуки в багатьох наукових центрах світу [51].

З іншої сторони фахівці висловлюють твердження, що під «маскою» РАС пропускається велика кількість прогресуючої патології нейророзвитку [52]. Тому гіпотеза щодо істинного зростання поширеності та глобальності проблеми РАС ставить перед науковцями невідкладні завдання не тільки розробки діагностичних схем, але й пошуку етіологічних факторів та дослідження патогенетичних механізмів даної групи захворювань [53].

Тобто, на сьогодні з позиції дитячого невролога або нейропедіатра доцільно розглядати РАС як комплекс порушень в основі яких, може лежати патологічна діяльність головного мозку, що розвивається, а етіологічним фактором є взаємодія генетичних факторів і чинників навколишнього середовища, що призводять до порушення розвитку нервової системи як у пренатальний, так і постнатальний періоди [54-56].

1.3 РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМІТЕРУ ГАММА-АМІНОМАСЛЯНА КИСЛОТА В ПАТОГЕНЕЗІ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ ТА РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ.

Однією з теорій патогенезу ЕЕ та РАС є дисбаланс між збуджуючими та гальмівними медіаторами. Найбільш відомими є співвідношення між гальмуючим нейротрансмітером – ГАМК і збуджуючими нейротрансмітерами – глутаматом і аспаратом. Однак остаточні відповіді, стосовно впливу даних медіаторів на розвиток ЕЕ та РАС ще не було сказано.

Одні дослідники при вивченні даної проблеми описували низький рівень ГАМК у тромбоцитах дітей, які страждають аутизмом [57], інші – навпаки показали

підвищений рівень ГАМК в плазмі та сечі дітей з РАС [58]. Jain NB. та ін. повідомили про відсутність істотних відмінностей рівня ГАМК у плазмі дітей з РАС у віці 4-14 років та групою здорових дітей (контрольна група) [59].

Нейротрансмітери відіграють ключову роль в передачі нервових імпульсів. При переході збудження до нервового закінчення везикули з нейротрансмітером, які знаходяться у синаптичній бляшці, розриваються, виділяючи в синаптичну щілину деяку кількість нейротрансмітеру. Нейротрансмітер, сягаючи постсинаптичної мембрани, вступає у взаємодію з рецепторами синапсу, чим змінює його конфігурацію і відчиняє канали для переміщення іонів. Деякі трансмітери є збуджуючими, деякі – гальмуючими [60-61]. Для гармонійного функціонування основне має співвідношення між збудливими та гальмівними нейромедіаторами. Порухення співвідношення між гальмуючим нейротрансмітером – ГАМК і збуджуючими нейротрансмітерами – глутаматом і аспартатом лежить в основі епілептогенезу з наявністю стійкого патологічного епілептиформного вогнища біоелектричної активності в деяких структурах головного мозку. Виникнення такого вогнища можливе при порушенні метаболічних процесів або структурної цілісності в нейронально-синаптичній системі мозкової тканини, яка бере участь в обробці і передачі біоелектричних сигналів [62-63]. Пригнічення ГАМК-ергічних синапсів призводить до порушення контролю ГАМК над іонно-електролітною рівновагою з послідуєчим формуванням стійкого синаптичного потенціалу деполяризації. Формування стійкої деполяризації призводить до наростання процесу збудження нейронів [60, 64-66].

ГАМК-ергічна інгібуюча система є принципово важливою для функціонування мозку. У разі епілептичних нападів, ГАМК-ергічна регуляція порогу судомної готовності знаходиться у тісній взаємодії з іншими медіаторними системами і здійснюється на пресинаптичному рівні. При цьому змінюється функція ГАМК-ергічних пресинаптичних рецепторів, які регулюють синтез і вивільнення ГАМК [67]. Відомо, що епілептичне вогнище формується за умов

порушень функціональної взаємодії значної кількості нейронів і характеризується дисбалансом активності медіаторних систем мозку, надмірною збудливістю та дефектністю гальмівних механізмів. Такі епілептогенні порушення активності медіаторних систем потребують своєчасної корекції з підтриманням балансу між збуджуючими і гальмівними регуляторами [68,69].

Порушення дисбалансу нейромедіаторів також описаний також при РАС. А саме, у дітей з РАС виявлені порушення метаболізму таких нейромедіаторів як ГАМК, глутамат та ацетилхолін [57,58]. Такі порушення можуть виникати внаслідок деяких мутацій, або бути вторинними стосовно до інших метаболічних розладів. Наприклад дефіцит фолієвої кислоти або тетрагідробіоптерину можуть призводити до зниження продукції моноамінових медіаторів (ГАМК, глутамат). Порушення окисно-відновного метаболізму можуть призводити до розладів метаболізму глутамату. Також можливі специфічні метаболічні порушення, наприклад, дефіцит сукцинат-напівальдегід дегідрогенази порушує обмін ГАМК, а мітохондріальні порушення впливають на обмін ГАМК та ацетилхоліну [68,70].

1.4 ГЕНЕТИЧНІ НОВЕЛИ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ ТА РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ.

На сьогоднішній день відомо, що багато епілептичних енцефалопатій мають ідентифіковану молекулярно-генетичну основу. Але термін "енцефалопатія розвитку" був введений в дитячу неврологію і епілептологію, оскільки він може враховувати багато аспектів, що призводять до порушення нейророзвитку у дітей [56,71]. Наприклад, генетична мутація SCN1A яка призводить до порушення функціонування альфа-1 субодиниць натрієвих йонних каналів дуже часто проявляється РАС та епілептичними нападами або епілептиформною активністю на ЕЕГ з віком у дитини [51]. Дана мутація може бути класичною ілюстрацією епілептичної енцефалопатії відомої як синдром Драве, або тяжка міоклонічна епілепсія дитячого віку.

Причинами розвитку ранніх епілептичних енцефалопатій, що призводять до формування порушень нейророзвитку можуть бути специфічні вади розвитку кори, метаболічні порушення та десятки генетичних мутацій, що безпосередньо є причиною епілептичних нападів без супутніх метаболічних або структурних відхилень мозку [55,52,71,72].

Стрімкий розвиток генетичних методів дослідження, змінив наші уявлення про етіологію епілептичних енцефалопатій у немовлят дітей раннього віку. За даними досліджень у близько 80 % немовлят в основі розвитку епілептичних енцефалопатій лежать генетичні фактори, при цьому у значної кількості цих дітей відмічається необтяжений перинатальний анамнез та відсутність структурних змін головного мозку. Своєчасно встановлений генетичний діагноз може призвести до зміни тактики раннього терапевтичного втручання з використанням нових методів «таргетного» лікування, орієнтованих на конкретну генетичну етіологію розладу [52,53,73].

Сучасні молекулярно-генетичні дослідження привідкрили занавісу, щодо природи багатьох порушень нейророзвитку. Зокрема, були виявлені гени мутації яких призводять до розвитку ЕЕ та РАС, щосприяло розширенню наших знань про причини розвитку даних розладів. Крім того, з появою таргетної («target» переклад з англ. – «ціль») терапії, нові методи лікування все частіше використовуються цілеспрямовано для лікування деяких генетично обумовлених форм ЕЕ та розладів нейророзвитку [54,55,74,75].

З появою молекулярно-генетичного методу NGS (next generation sequencing) можливості діагностики ЕЕ та РАС значно розширилися. Вже відомо широкий спектр генів мутації у яких можуть викликати різні розлади нейророзвитку в т.ч. ЕЕ та РАС. На сьогодні дискутується питання, чи приводить безпосередньо епілептиформна активність або епілептичні напади до розвитку клінічних проявів РАС у дітей, або РАС розвивається паралельно з ЕЕ, внаслідок генетично детермінованих порушень, обумовлених патологічною мутацією [55,76].

Генетичні методи дозволяють у багатьох випадках своєчасно та точно

діагностувати етіологію ЕЕ та РАС. Практично це може допомогти припинити тривалий діагностичний пошук для пацієнта та його родини, дати прогноз щодо подальшого перебігу захворювання, а також скорегувати тактику лікування [77].

Показаннями до генетичного тестування при ЕЕ з проявами РАС є:

- 1) наявність негативного прогнозу для перебігу захворювання на основі клінічних даних та результатів ЕЕГ;
- 2) резистентність епілептичних нападів до лікування без виявленої причини;
- 3) підозра на вроджене порушення метаболізму.
- 4) підозра на нейродегенеративне захворювання;
- 5) підозра на нейро-шкірне захворювання (факоматоз);
- 6) наявність у дитини ознак генетичного синдрому, таких як затримка статокінетичного розвитку, інтелектуальна недостатність, множинні вроджені аномалії або дисморфічні риси обличчя;
- 7) супутні неврологічні розлади (порушення тону, рухові розлади, порушення слуху або зору);
- 8) аномальні розміри обводу голови (мікро- або макроцефалія);
- 9) наявність випадків епілепсії у родині (не менше двох членів сім'ї першого ступеня спорідненості) [78].

Достовірно встановлені мутації, що викликають каналопатії - KCNQ2, ARX, CDKL5, SLC25A22, STXBP1 та SPTAN1 що є причиною ранніх інфантильних судом з клінічними проявами РАС в дітей [79,80].

Еволюція генетичних факторів розвитку РАС починалася з дослідження ризику виникнення захворювання в моно та дизиготних близнюків і результати показали 60% конкордантності [81].

При дослідженні каріотипу було виявлені чутливі локуси областей на хромосомі 7q, 1p, 3q, 16p і 15q, що можуть призводити генетично детермінованих порушень нейророзвитку та епілептичних ецефалопатій [82].

Пізніше були виділені специфічні (таргетні) гени які впливають на нейророзвиток, так звані сімейства Нох та Wnt генів. З цього часу взяла початок

епоха таргетного секвенування. Були виявлені специфічні генні мутації, що лежать в основі РАС, а саме –RELN, Arx, MeCP2, NLGN3, NLGN4, TSC2, UBE3A [83-85]. Виявлення даних генів і подальше їх розширення послужило поштовхом до створення діагностичних генетичних панелей.

Проведення секвенування швидко підтвердило, що етіологія РАС є мультигенною та сильно неоднорідною, з дуже малою кількістю однакових патогенних варіантів [86]. Всім відомі такі генетичні синдроми як Ретта, Х-ламкої хромосоми, туберкульозний склероз, Шуурса-Хойеймакерса, що в клінічних проявах мають РАС [87,88]. Проте при більшості даних мутацій відміченні важкі форми саме епілептичних енцефалопатій.

Більшість мутацій впливає на функціонування двох груп білків - тих, що беруть участь у формуванні синапсів, та тих, що регулюють транскрипцію та шляхи ремоделювання хроматину [89-92].

При оцінці генетичних мутацій було відмічено, що досить багато мутацій характерних для дітей з клінічними проявами РАС впливають на функціонування нейронів, їх йонних каналів та чутливість до нейротрансмітерів і можуть лежати в основі епілептогенезу (рисунок 1).



Рис. 1. Патогенні мутації, що приводять до епілепсії та РАС. PubMed, OMIM та GeneReviews [93].

Завдяки розширенню даних генетичних досліджень стало відомо, що мутації які призводять до епілептичних енцефалопатій та РАС мають вплив на функціонування нейронів. Зокрема встановлено, що за регуляцію транскрипції, росту клітин і їх проліферації та функціонування синаптичних щілин в нервових клітинах. Мутації генів FOXP1, MECP2,MEF2C призводять до порушення транскрипції, PTEN,TSC1,TSC2 – викликають патологічний ріст і проліферацію нейронів, SCN2A - супроводжуються дисфункцією натрієвих йонних каналів, а CASK, CDKL5, FMR1, SHANK3 – асоціюються з зі зміною структури синаптичних рецепторів. Проте клінічно всі вищенаведені мутації генів проявляються як епілептичні енцефалопатії з розладами аутистичного спектру [83,84,94,95].

Протягом останніх десятиліть фахівці відмітили ще одну інтересну особливість, що при наявності однієї і тієї ж генетичної мутації у різних дітей спостерігаються різного ступеня ознаки РАС та можуть бути без судомні або судомні варіанти епілептичних енцефалопатій. Було введено термін – епігенетичні фактори, тобто чинники, які впливають на реалізацію генетичної інформації. Гени з епігенетично-модулюючими функціями були виявлені при епілептичних енцефалопатіях та РАС. При дослідженні 215 генів було встановлено, що 19,5% піддаються впливу епігенетичних факторів, що зумовлює різні фенотипи хвороби при одному і тому ж генотипі [96]. В іншому дослідженні було встановлено, що модулюючому впливу піддавались ядерні білки пов'язані з модуляцією експресії та формуванні білкової взаємодії при побудові нейрональних зв'язків при формуванні ЦНС [97]. Особливо чутливі гени, що можуть викликати РАС та ЕЕ до порушення процесів метилування. Дану особливість було виявлено при дослідженні монозиготних близнюків з однаковим генотипом, але різними проявами РАС [98,99].

При генетично детермінованих епілептичних енцефалопатіях з РАС призначені проти судомні препарати можуть виконувати роль епігенетичного фактору [100-103]. Встановлено, що препарати вальпроєвої кислоти можуть

змінювати експресію генів шляхом інгібування гістондеацетилази і формувалася аутистикоподібний фенотип [104]. В іншому дослідженні було виявлено, що вальпроєва кислота впливає на механізми транскрипції гену MeCP2 і порушує формування синаптичних зв'язків [84,100,105].

Патогенні варіанти навіть в одному епігенетично-регульованому гені або ефекти навколишнього середовища можуть спричиняти широку дисрегуляцію генів [106]. Дослідження впливу епігенетичних факторів може давати потенційні шляхи для терапії РАС та епілептичних енцефалопатій [107,108].

1.5 РОЛЬ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ ЯК ЕПІГЕНЕТИЧНОГО ФАКТОРУ РОЗВИТКУ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ ТА РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ.

Важливо звернути увагу на роль порушення обміну поліненасичених омега-3 жирних кислот (ПНЖК омега-3) як одного з етіопатогенетичних факторів РАС [107,109]. Порівняно з іншими органами, окрім жирової тканини, в людському мозку найвищий відсоток вмісту ліпідів, близько 60% по відношенню до маси сухої речовини, серед яких 20% становлять (ПНЖК). До структурних компонентів фосфоліпідної мембрани, відносяться арахідонова кислота (АК) (20:4 ω -6), докозагексаєнова (ДПК) (22:6 ω -3) та ейкозапентаєнова (ЕПК) (20:5 ω -3) [110-112]. Поліненасичені жирні кислоти повинні поступати в організм з продуктами харчування, оскільки їх синтез *in vivo* відсутній [113].

Крім того, що ПНЖК входять до структурних одиниць клітинної мембрани нервової тканини, вони виступають модуляторами іонних каналів, ферментами та коферментами, а також впливають на функціонування клітинних рецепторів [114,115].

Порушення метаболізму АК, ЕПК та ДГК можуть виникати внаслідок генетичних та екологічних факторів [116,117]. Крім того, важливе співвідношення омега-6/омега-3 ПНЖК, порушення якого виявлене при РАС [118-119]. При зростанні співвідношення омега-6/омега-3, яке є свідченням наростання метаболітів лінолевої кислоти (ЛК) може відбуватися зміна фосфоліпідного складу клітинної стінки. А саме, АК заміщує ДГК внаслідок дефіциту останньої, наслідком чого є зниження рідинності клітинної мембрани [120]. При змінах структури клітинної мембрани порушується її функція та функціонування іонних каналів [121]. В дослідженні проведеному Bell JG та ін. було показано роль порушення рідинності клітинної мембрани нейронів в патогенезі хвороби Альцгеймера [122].

Важливий вплив на функціонування фосфоліпідних мембран та метаболізм ПНЖК відіграють ферментативні системи [123]. Проводилось активне вивчення у хворих РАС діяльності фосфоліпази А2 (ФЛП А2) [124-125]. Підвищена активність у пацієнтів з аутизмом ФЛП А2 може призвести до неналежного метаболізму фосфоліпідів мембрани, що може відобразитися порушенням профілів ПНЖК [127].

Важлива роль простагландинів (ПГ), як факторів активації клітинного G-білка. ПГ Е2 має здатність швидко проникати через клітинну стінку, проявляє медіаторний ефект, зв'язується з рецепторами - E-prostanoid (EP1-4) [128]. Рецептори EP з'єднані з G-білком іонних каналів клітинної стінки і зустрічаються в різних тканинах [129]. До даного класу входить п'ять типів простаноїдів – EP, FP, DP, IP, TP в залежності від рецептора [130,131]. Порушення функціонування клітинних іонних каналів являється частою причиною виникнення спалахів деполяризації та виникнення епілептогенних вогнищ внаслідок порушеного транспорту мікроелементів. G білки складають важливу частину сигнального каскаду, який впливає на передачу сигналу від мембранозв'язаних рецепторів. У нейронах використовується трансдукція сигналу від ГАВА-B-рецепторів або альфа-2 адренергічних рецепторів через так звані G-O альфа білки, які особливо

поширені в центральній нервовій системі і кодується геном GNAO1 [132]. У роботі Nakamura et al. опублікованої у американському журналі Human Genetics описано мутації *de novo* гена GNAO1 при синдромі Отахара та рухових розладах. У G-альфа-О білках, альфа-субодиниці можуть безпосередньо інгібувати кальцієві канали та активують калієві канали. З активацією G-альфа-О рецепторів іонних каналів і пов'язують збудливість нейронів [133,134].

Важливий вплив ліпідного метаболізму на процеси дозрівання головного мозку у дітей. Швидкий ріст мозку починається з 5 місяців внутрішньоутробного розвитку та продовжується протягом 2 років після народження [135,136]. Найбільший приріст головного мозку припадає саме на внутрішньоутробний розвиток і ранній постнатальний період [137]. ДГК та АК відіграють важливу роль в розвитку сітківки, нейрогенезі та нейродиференціюванні, нейропластичності та проведенні імпульсів, процесах навчання та запам'ятовування [138,139]. Під час росту та дозрівання головного мозку необхідне надходження великої кількості незамінних ПНЖК. Відмічений значний приріст рівня омега-6 та омега-3 жирних кислот в сірій та білій речовині в ембріональному періоді [140].

Важливість ПНЖК в ембріональному періоді обумовлена високим вмістом жирних кислот в плазмі крові матері під час вагітності та пуповинній крові новонародженого. А в період постнатального розвитку підкреслена великим вмістом ліпідів, знайденим в грудному молоці [141]. Виявлено, що необхідний високий рівень довголанцюгових ПНЖК для розвитку мозку [142].

Важливу роль в процесах дозрівання та диференціювання мозкових клітин відіграють метаболіти ПНЖК – ПГ [143]. Дослідження показують їх вплив на процеси формування дендритних відростків, синаптичну пластичність, передачу больових імпульсів, клітинну життєдіяльність або апоптоз [144,145].

Важливість ПГЕ2 для забезпечення раннього нейрогенезу (11-15 день ембріонального розвитку) підтверджується під час проведення експериментів на

мишах [146]. В експериментах при нестачі ПГ Е2 були виявлені порушення розвитку багатьох мозкових структур, включаючи мозочок, мигдалини мозку, гіпокамп та базальні ганглії [147]. Хоча до кінця невідомий механізм впливу ПГ Е2 на розвиток мозкових структур, але є гіпотези, що вони впливають на WNT сигнальний шлях розвитку головного мозку [148]. Sahores M, Salinas PC та Wong et al. (2011) в дослідженнях показав, що ПГ Е2 може виявляти модулюючий вплив на WNT гени, що відображається при нейруляції та проліферації нейроектодермальної трубки [149,150]. Медіаторні білки WNT сигнального шляху необхідні для проліферації первинних нервових клітин, кіркової міграції та синаптогенезу [150-153].

Вплив на процеси дозрівання головного мозку у дітей відіграє холестерин - ліпід, який є важливим компонентом структури мембрани, має вплив на розвиток моторної та розумової здібності в ембріональному та постнатальному періоді [154]. Він потрібен для нейрональної індукції та проліферації, а також процесів мієлінізації [155]. Окрім функціональних порушення ліпідів можуть піддаватися впливу перекисного окислення. Мозкові клітини вважаються чутливими до перекисного окисного стресу, особливо під час його раннього розвитку [156-158]. Причиною такого явища є високий вміст ліпідів і обмежені антиоксидантні можливості [159-161].

Недостатнє надходження ліпідів з продуктами харчування може призвести до порушення ліпідного профілю, порушення проведення сигналів та порушення дозрівання головного мозку [162-166]. Велика кількість досліджень підтверджує порушення метаболізму ліпідів як одного з основних біологічних компонентів в патофізіології РАС [167-169].

На рівень жирних кислот, необхідний для дозрівання головного мозку, важливий вплив має дієта вагітних та материнська дієта годувальниці, зокрема використання суміші для вигодовування. Оскільки порушення ліпідного

профілю характерно для дітей з РАС, зміна ліпідного профілю через корекцію дієти схвальна.

Відмічено позитивний терапевтичний вплив омега-3 на дітей з РАС. Зокрема, корекція рівня жирних кислот мала наслідком покращення поведінкової реакції у дітей з РАС [170]. Наприклад, коли в дієту додавали велику кількість омега-3 ПНЖК у дітей з аутизмом або синдромом Аспергера, протягом 6-ти місяців було виявлене зниження співвідношення омега-6:омега-3 та АК:ЕПКа також позитивний клінічний ефект у формі покращення зорового контакту та зменшення кількості стереотипних рухів [171-172]. KonioYuietal. (2011) у своєму дослідженні при проведенні плацебо контрольованого дослідження двох груп пацієнтів з використанням при лікуванні пацієнтів з РАС омега-3 ПНЖК отримав результати у покращенні спілкування та зниження соціальної відчуженості. [173].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

Дизайн дослідження складався з чотирьох етапів (див. Рис. 2.1.). Метою першого етапу дослідження було визначення особливостей дебюту та клінічного перебігу ЕЕ з РАС у дітей. Другим етапом роботи було встановлення взаємозв'язку між соціально-демографічними, клінічними та індивідуально-психологічними характеристиками пацієнтів і даними інструментальних та лабораторних методів дослідження. На третьому етапі дослідження проводилась оцінка рівня ГАМК та омега-3/6 ПНЖК у дітей з ЕЕ та РАС для ефективної корекції дисбалансу. На четвертому етапі було запропоновано розробку та впровадження алгоритму діагностики ЕЕ з проявами РАС у дітей раннього віку в залежності від дебюту та перебігу захворювання.

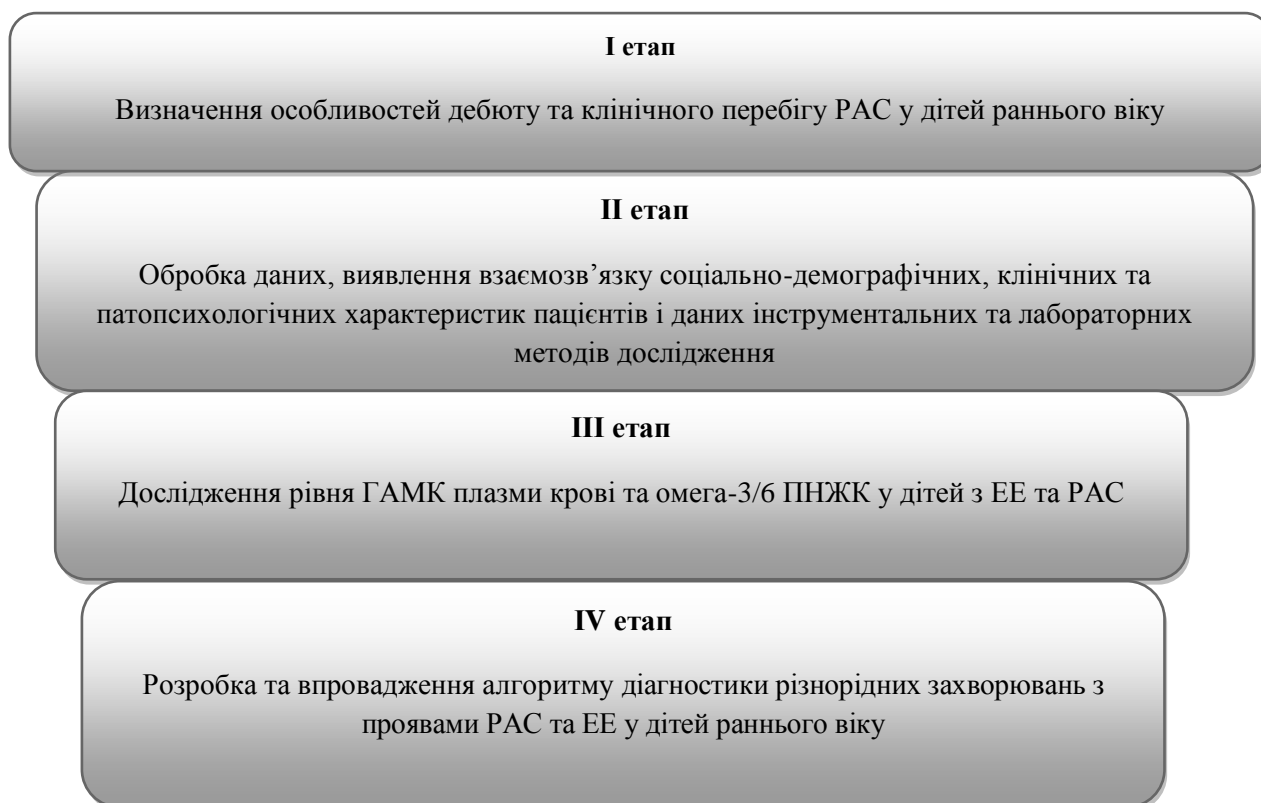


Рис. 2.1 Дизайн дисертаційного дослідження

Відповідно до наступних теоретичних гіпотез нами було сформульовано мету та предмет дослідження:

а) особливості дебюту та перебігу РАС у дітей пов'язані з електрофізіологічними змінами головного мозку, що можуть не виявлятися при рутинній ЕЕГ (30 хв.) та мати прояви на тривалому ЕЕГ-моніторингу і характер яких безпосередньо впливає на клінічні прояви захворювання;

б) патологічні зміни електрофізіологічної активності головного мозку можуть бути пов'язані з фізіологічними властивостями клітинної мембрани та рівнем нейротрансмітерів в головному мозку;

в) алгоритм діагностики ЕЕ з клінічними проявами РАС, заснований на даних інструментальних та лабораторних методів досліджень здатний покращити ранню діагностику ЕЕ з проявами РАС та підвищити ефективність лікування даної патології.

В основу роботи було покладено результати трьохрічного (2019-2021 рр.) обстеження, лікування та динамічного спостереження 121 дитини, батьки яких звернулися за медичною допомогою з приводу затримки або регресу психомовного розвитку, порушень комунікації, соціальної взаємодії та поведінки, епілептичними нападами або змінами на ЕЕГ епілептиформного характеру протягом 2019-2021 рр. Обстеження усіх пацієнтів проводилося за умови підписання батьками інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології та норм Гельсінкської декларації (2004) «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини: конвенції про біомедицину. Обстеження та лікування дітей було проведене на базі відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України».

Критерії включення в дослідження були наступні: згода батьків пацієнта на участь у проведенні дослідження, вік дитини від 2 до 6 років включно, наявність у

дитини затримки або регресу розвитку психо-мовних навичок, порушень комунікації, соціальних функцій та поведінки, наявність або відсутність епілептичних нападів або епілептиформних змін на ЕЕГ.

Критерії виключення: відсутність згоди батьків пацієнта на участь у проведенні дослідження, вік до 24 міс або понад 6 р., розумова відсталість без ознак РАС, синдром Аспергера, наявність сенсорних порушень, наявність вродженої вади розвитку або прогресуючого захворювання нервової системи, що підтверджена методами нейровізуалізації або генетичного тестування.

З даного контингенту хворих для участі в подальшому дослідженні було сформовано групи дітей: 1-ша - 35 дітей з клінічними проявами РАС, але без епілептичних нападів та епілептиформних змін на ЕЕГ; 2-га - 32 дитини з когнітивною епілептиформною дезінтеграцією, тобто, клінічними проявами РАС у яких батьки та медичні працівники не відмічали або відмічали одноразово в анамнезі епілептичних нападів, але з епілептиформними змінами на ЕЕГ; 3-тя – 34 дитини з клінічними проявами РАС, у яких були відмічені батьками або медичними працівниками епілептичні напади та епілептиформними змінами на ЕЕГ. У 20 дітей було діагностовано затримку психо-мовленнєвого розвитку з когнітивним зниженням, що мали структурні зміни на МРТ або клінічні прояви яких не відповідали критеріям розладів аутистичного спектра.(рис. 2.2)

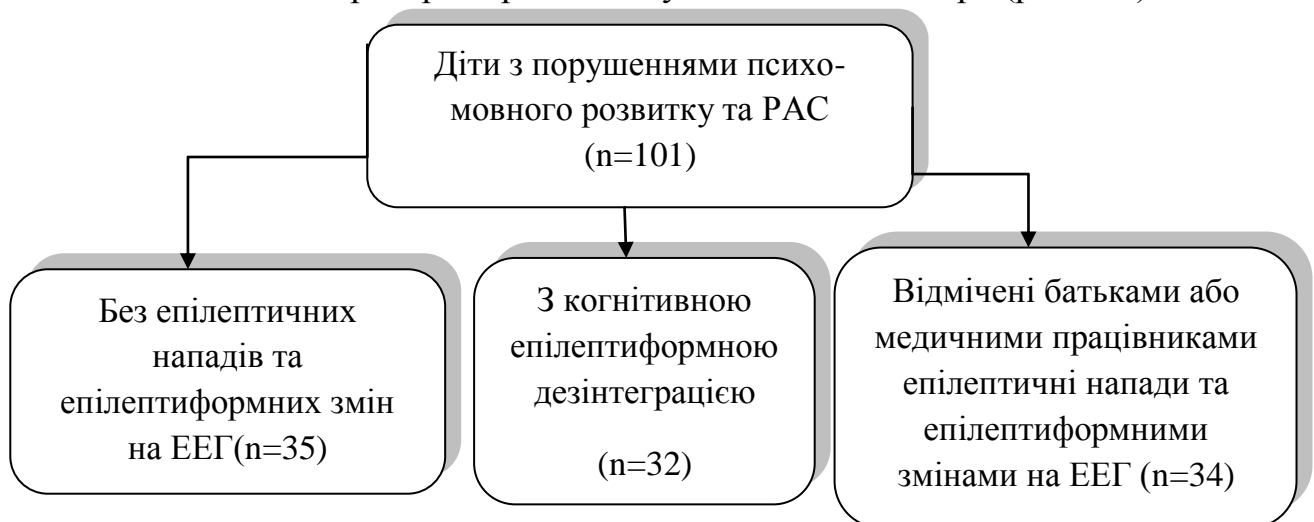


Рис. 2.2 Схема формування дослідницьких груп обстежених пацієнтів

Серед дітей з РАС, включених в дослідження, було 60 хлопчиків ($63,2 \pm 7,1$ %) і 41 дівчинка ($40,5 \pm 5,42$ %). Співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі становило 1,5:1. Відомо, що РАС є більш поширеним серед хлопчиків, отже, отримані нами дані збігаються з даними закордонних досліджень [4]. Середній вік обстежених дітей з РАС складав $4,02 \pm 0,95$ років.

Віковий діапазон був обраний з огляду на найбільш складні аспекти диференційної діагностики, низький рівень своєчасної діагностики розладів аутистичного спектру у дітей даного віку, труднощі в підборі терапії у дітей цієї вікової групи та високу частоту розвитку тяжкої соціальної дезадаптації.

Усім хворим був проведений повний комплекс клінічних та інструментальних досліджень. Клінічне обстеження хворих включало ретельне вивчення скарг та анамнезу хвороби з позиції дитячого невролога, аналіз особливостей дебюту перебігу захворювання, перинатального періоду, раннього розвитку, наявності провокуючих факторів, наявності в анамнезі регресу навичок. Особлива увага приділялася вивченню анамнестичних даних життя хворих та їх родин, стану здоров'я матерів під час вагітності, пре- та перинатальних ускладнень гестаційного періоду, сімейного анамнезу з метою виявлення найбільш значимих факторів ризику виникнення РАС.

Обстеження неврологічного статусу проводилося за загальноприйнятою у дитячій неврології схемою з детальною оцінкою стану черепних нервів, рухової та чутливої сфери, пірамідної та екстрапірамідної систем, психоемоційного та мовленнєвого розвитку дітей, вимірювання об'єму голови, оцінку стигм дизембріогенезу та стану шкіри. Усі хворі були консультовані дитячим психіатром, психологом, логопедом, офтальмологом, та генетиком. Оцінка тяжкості перебігу РАС хворих проводилася згідно класифікації DSM V.

Діти всіх груп перед початком дослідження пройшли обстеження з використанням методики PDDST-II – скринінгового тесту первазивних розладів розвитку (PervasiveDevelopmentalDisordersScreeningTest-II) та CARS (Childhood autistic range scale). За результатами тестування та клінічного обстеження зі 121

дитини з порушеннями психо-мовного розвитку, було виділено 101 дитину, яка відповідала критеріям РАС згідно класифікації DSM V.

У ході дослідження, пацієнти з РАС віком від 2-6 р. були обстежені за наступними психодіагностичними методиками: CARS (Childhood autistic range scale) – рейтингова шкала аутизму у дітей, а також шкала АТЕС – анкета для оцінки ефективності лікування аутизму.

Крім дослідження особливостей клінічних проявів, лабораторного дослідження та електрофізіологічних змін головного мозку, проводився аналіз та оцінка ефективності лікування обстежених хворих. Цей критерій аналізувався в катамнестичному дослідженні пацієнтів. Для оцінки ефективності лікування використовувалася шкала Autism Treatment Evaluation Checklist (АТЕС), яка складається з 4 підрозділів: I - мова і комунікативні функції; II - соціальні функції; III сенсорні і когнітивні функції; IV - фізичні функції і поведінка.

2.2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При виборі методів дослідження хворих ми базувалися на сучасних уявленнях про найбільш інформативні способи обстеження стану нервової системи та патологічних змінах головного мозку, що можуть мати характерну клінічну картину.

В дисертаційному дослідженні застосовувались наступні методи:

- а) клініко-анамнестичний метод – включав вивчення скарг батьків та даних анамнезу захворювання, в тому числі особливостей перинатального періоду та вікових етапів розвитку, віку появи перших скарг, наявності провокуючих факторів, регресу навичок, а також загально клінічний та неврологічний огляди;
- б) психологодіагностичний (тестові методики PDDST-II, CARS, АТЕС);

- в) інструментальні методи дослідження, які включали проведення електроенцефалографії (ЕЕГ), відео-ЕЕГ-моніторингу в тому числі під час сну;
- г) лабораторно-інструментальні дослідження, що включали вимірювання рівня поліненасичених жирних кислота сироватки крові та ГАМК плазми крові;
- д) аналітико – статистичний метод: статистична обробка результатів проводилась з використанням пакету спеціалізованого програмного забезпечення Statistica та Microsoft Excel 2016 за допомогою кореляційного аналізу (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена) і критеріїв перевірки статистичних гіпотез (t-критерій Стьюдента, критерій χ^2 -Пірсона).

Особлива увага приділялася вивченню анамнестичних даних життя хворих та їх родин, стану здоров'я матерів під час вагітності, пре- та перинатальних ускладнень гестаційного періоду, шкідливих звичок матері, вживання медикаментозних засобів під час вагітності, спадкової схильності до нервово-психічних розладів, з метою виявлення в анамнезі найбільш значимих факторів ризику розвитку РАС.

Нами була розроблена «Карта обстеження дитини з органічним ураженням ЦНС та розладом аутистичного спектру» для систематизації всіх необхідних для дослідження даних, яка заповнювалась після клінічного інтерв'ю з батьками хворої дитини та аналізу історії хвороби.

Дана карта заповнювалась лікарем дитячим неврологом (дослідником) після клінічного інтерв'ю з дитиною та аналізу історії хвороби і амбулаторної карти відповідно до її структурних частин. Вона складалася з трьох основних частин: загальні дані, клінічна частина та психодіагностична частина.

Перша частина «Загальні дані» включав демографічні показники, які за даними досліджень можуть впливати на розвиток РАС, а саме: стать, вік дитини,

вік та стан здоров'я батьків, наявність у родині дітей з РАС або іншими нервово-психічними захворюваннями.

Для дотримання принципів біоетики в карті не вказувались прізвище та ім'я обстежуваного, кожному пацієнту привласнювався шифр.

Клінічна частина включала наступні показники:

- а) обвід голови при народженні та під час клінічного огляду, для виявлення мікро- та макроцефалії;
- б) клінічний діагноз із зазначенням тяжкості перебігу захворювання, наявності супутніх нервово-психічних розладів та соматичних захворювань;
- в) основні скарги на момент звернення до клініки;
- г) анамнез захворювання. Дана частина включала особливості перебігу вагітності (порядковий номер вагітності, вживання матір'ю медикаментів або психоактивних речовин, ускладнення перебігу вагітності, соматичні захворювання матері, наявність в анамнезі мимовільних та медикаментозних абортів, завмерлих вагітностей) та пологів (порядковий номер пологів, ускладнення перебігу пологів), неонатального періоду (маса тіла та зріст при народженні, оцінка за шкалою Апгар, перебіг неонатального періоду), раннього розвитку, вік появи перших проявів РАС, подальший розвиток симптомів, наявність у дитини епілептичних нападів, їх дебют та характер;
- д) неврологічний статус при огляді (наявність чи відсутність відхилень);
- е) загально клінічні лабораторні дослідження та дослідження рівня ГАМК плазми крові та спектру жирних кислот сироватки крові;
- ж) дані інструментальних методів обстеження (ЕЕГ, ЕЕГ-моніторингу під час сну, МРТ головного мозку за необхідності);
- з) оцінка догоспітального лікування батьками (задовільне чи незадовільне, коментарі батьків);

- и) лікування (догоспітальне та госпітальне) із зазначенням назв препаратів, які отримувач чи отримує пацієнт, режимів дозування.

Психодіагностична частина була орієнтована на визначення рівня тяжкості перебігу РАС та катамнестичної оцінки лікування пацієнта і включала наступні показники:

- а) оцінка за даними тесту PDDST-II;
- б) тяжкість перебігу РАС (середньої тяжкості чи тяжкий) за даними тесту CARS (у дітей віком від 1,5 р.) – рейтингова шкала аутизму у дітей;
- в) оцінка ефективності лікування РАС за даними методики АТЕС – анкета для оцінки ефективності лікування аутизму.

PDDST-II - скринінговий тест загальних порушень розвитку (II версія) - використовується для скринінгового обстеження дітей у віці від 12 до 48 міс. з підозрою на розлади аутистичного спектру. Методика застосовується для скринінгу в разі звернення батьків зі скаргами, які не стосуються безпосередньо загальних порушень розвитку, наприклад, відсутність експресивного мовлення, наявність ехолалій, затримка розвитку жестикуляції або в разі втрати будь-яких соціальних навичок, інтересу до іграшок і т. п.

Шкала CARS (Childhood Autism Rating Scale, CARS) - рейтингова шкала аутизму у дітей - є однією з найбільш поширених методик діагностики РАС у дітей та стандартизованим інструментом для оцінки ступеню тяжкості аутистичної поведінки. Вона складається з оцінки 15 функціональних сфер (в т.ч. ставлення до інших людей, імітації, афектів, комунікації, загального враження). Дана шкала відноситься до скринінгових методів і не є підставою для постановки діагнозу за відсутності міждисциплінарної всебічної оцінки дитини.

Анкета для оцінки ефективності лікування аутизму (АТЕС) - застосовується з метою оцінки ефективності лікування, для відстеження змін стану дитини. Анкета складається з 4 підрозділів: I – мова і комунікативні навички (14 питань); II -

соціалізація (20 питань); III – сенсорні навички іпізнавальні здібності (18 питань); IV -здоров'я та фізичний розвиток і поведінка (25 питань).

Таким чином, розроблена нами «Карта обстеження дитини з епілептичними енцефалопатіями та розладом аутистичного спектру»враховує соціально-демографічні, клінічні та індивідуально-психологічні особливості хворих на РАС та включає всю необхідну інформацію для дослідження особливостей перебігу та дебюту захворювання, чинників його формування та наслідків для перебігу та прогнозу захворювання.

Для проведення повноцінного дослідження всім дітям була проведена лабораторна оцінка вітальних функцій шляхом дослідження загального та біохімічного аналізів крові, крім того було набрано кров для вимірювання рівня жирних кислот сироватки крові та ГАМК плазми крові.

Для дослідження ліпідного спектру сироватки крові у дітей відповідно до згоди батьків про участь в дослідженні було відібрано до 3 мл цільної крові, яка переносилася в пробірку та центрифугувалася протягом 7-10 хвилин при 3000 обертах в хвилину. Відділену від формених елементів сироватку відбирали у стерильну пробірку та заморожували при температурі – 18-20 °С.

У всіх дітей було проведено визначення рівня жирних кислот крові методом газорідинної хроматографії на базі відділення біохімії ліпідів ДУ «Інститут біохімії НАН України». Екстракція ліпідів проводиться по найбільш поширеному методу Блайя та Дайєра. За цим методом використовують однофазну систему розчинників хлороформ-метанол-вода (1:2:0,8 по об'єму), яка швидко та ефективно виділяє ліпіди. Екстракт розбавляють одним об'ємом води та одним об'ємом хлороформу. В результаті утворюється двофазна система, нижній шар в якій складається з хлороформу, а верхній – суміш метанолу та води (1,0:0,9). Водорозчинні неліпідні домішки переходять в водно-метанольний шар, а в метанольному шарі залишаються ліпіди, майже чисті від домішок.

Далі етап – отримання метилових ефірів жирних кислот. Для отримання метилових ефірів жирних кислот аліквоту неомилюваного залишку жиру розчинюють в бензолі (0,5мл), переносять в скляну ампулу куди попередньо додають 1,5 -2 мл 3М HCl в метанолі. Ампулу запаюють на газовій горілці та кип'ятять на водяній бані 50 хв. Після закінчення вказаного часу ампулу відкривають, вміст розбавляють водою 1:1 та екстрагують 2-3 рази перегнаним б/в гексаном. Гексанові витяжки промивають дистильованою водою H₂O та сушать б/в NaSO₄. Сухі екстракти випарюють на роторному випалювачі та отримують метилові ефіри жирних кислот. Метилові ефіри жирних кислот розчиняють в бензолі та наносять на пластинки Sorbifil (пластинки для тонкошарової хроматографії). Пластинки розміщують в камеру з розчинником, бензолом та розганяють (40-50 хв.). Зону очищених метилових ефірів знімають з пластинки Sorbifil, екстрагують гексаном на фільтрі Шотта. Гексан випарюють на роторному випалювачі та отримують хроматографічно чисті метилові ефіри жирних кислот.

І на завершення проводиться хроматографічний аналіз. Метилові ефіри жирних кислот розчиняють в гексані та проводять хроматографічний аналіз на хроматографі HRGC 5300 (Італія) на скляній набивній колонці 3,5 м, заповненою Chromosorb W/HP з нанесеною 10% рідкою фазою Silar 5CP при програмованій температурі 140-250°C з нарощуванням 2°/хв. Ідентифікацію жирних кислот проводять з допомогою стандартів фірми Sigma, Serva. Вміст індивідуальних жирних кислот вказують у відсотках від загальної суми.

Для оцінки дисбалансу омега6/омега3 ПНЖК було введено визначення індексу не насиченості жирних кислот. Індекс ненасиченості жирних (ІНН) кислот розраховується як сумарна еквівалентна концентрація ненасичених жирних кислот відносно подвійних зв'язків за формулою:

$$\text{ІНН} = \sum P_j * n / 100$$

де, P_j - концентрація ненасичених жирних кислот (%), n - кількість подвійних зв'язків.

Запропонована методика дозволяє отримати кількісні характеристики ліпідного спектру сироватки крові, оцінити співвідношення певних класів жирних кислот. Перевагою методики є можливість оцінки ліпідного спектру та розрахунок інтегрального показника – індексу ненасиченості жирних кислот сироватки крові у дітей з ЕЕ та РАС. У відомій нам літературі не наведено жодного протоколу визначення ліпідного спектру сироватки крові та відсутні дані про оцінку індексу ненасиченості жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та РАС. Відома монографія Ендакова Е.О.(2002) де визначення ІНН проводилося у людей з ішемічною хворобою серця і було показано, що зниження омега-3 та підвищення омега-6 ПНЖК призводить до підвищення насиченості мембрани[173]. Як наслідок такого процесу зміни біліпідного шару є зниження стійкості клітини, а саме збільшення мікровязкості та наростання ригідності, що призводить до порушення функціональної активності як самої мембрани так і йонних каналів.

Дослідження рівня ГАМК в плазмі крові проводили у відділенні нейробіохімії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова НАМН України». Концентрацію ГАМК визначали спектрофотометричним методом, який ґрунтується на утворенні високофлюоресцентного продукту при взаємодії з о-фталевим альдегідом та β-меркаптоетанолом при високому значенні рН.

Проводили підготовку зразків: для екстракції гама-аміномасляної кислоти до 1 мл сироватки крові додавали 1 мл хімічної суміші, що містить 10 мл перхлорної кислоти, 0,1 мл 10-відсоткового тіосульфід натрію та 0,2 мл 20-відсоткового натрій-етилендіамінтетраоцтової кислоти (Na-ЕДТА), потім центрифугували при 8000 об/хв протягом 15 хвилин, супернатант пропускали через мікрофільтри, кислотність (рН) екстракту доводили до рН 3.0, використовуючи п'ятинормальний вуглекислий калій. Заморожений екстракт зберігали при мінус 20 °С протягом декількох днів. ГАМК була очищена колонковою хроматографією на сильному катіонообміннику Dowex 50. Колонка була промита 20 мл двонормального гідроксиду натрію, 1-відсотковою натрій-

етилендіамінтетраоцтовою кислотою, водою до рН 7.0. Колонку промивали 20 мл двонормальної соляної кислоти та водою до рН 7.0. Урівнювали колонку 20 мл 0.1 М-фосфатного буферу, рН 6.5, що містив 0,1-відсоткову натрій-етилендіамінтетраоцтову кислоту. Розмір колонки – 4,0 x 75 мм². Флуоресценцію, що розвивалася протягом 30 хв, вимірювали на флуориметрі "Квант" (Росія) при довжині хвилі у межах 335-455 нм. Кислотність (рН) екстракту гама-аміномасляної кислоти визначали за допомогою рН-метраHANNA. Показник рівня ГАМК плазми крові визначався в мкг/мл.

З інструментальних методів обстеження нами використовувалися електроенцефалографія (ЕЕГ), відео-ЕЕГ-моніторинг в т.ч. під час сну. Дітям, які мали клінічні ознаки хромосомних синдромів, проведено генетичне обстеження методом цитогенетичного дослідження метафазних/прометафазних пластинок лімфоцитів периферійної крові (G-метод диференційного забарвлення).

Електричну активність головного мозку реєстрували стандартним способом на 16-канальному діагностичному комплексі Спектр+ у складі блоку ЕЕГ сигналів Нейрон-Спектр+. Реєстрація біопотенціалів проводилася за міжнародною системою 10–20 із застосуванням чашкових електродів, які фіксувалися на знежиреній шкірі гумовим шоломом та референтного вушного електрода. ЕЕГ реєструвалася в біполярній системі відведень. Запис проводився у затемненому приміщенні в ідентичних умовах зі швидкістю 30 мм/с. Проводився запис фонові інтеріктальної активності протягом 20 хв. В якості функціонального навантаження використовувалась ритмічна та тригерна фотостимуляція, фоностимуляція, стандартні проби на відкриття очей, депривація сну та, при можливості співробітництва з дитиною, проба з гіпервентиляцією протягом 3 хв. Перелічені проби направлені на підвищення синхронізації електричної активності мозку та виявлення епілептичної активності. Використовувались такі відведення з симетричних ділянок лівої та правої півкуль мозку: лобне (F), скронево (T), тім'яне (P), центральне (C), потиличне (O), лобно-скронево (FT), лобно-центральне (FC), скронево-центральне (TC), потилично-скронево (OT),

потилично-центральне (ОС), потилично-тім'яне (ОР), тім'яно-скроневе (РТ), тім'яно-центральне (РС).

В процесі реєстрації ЕЕГ оцінювались основні параметри: активність, ритм, частота, амплітуда. Досліджувались спектри основних частот фонової ЕЕГ та їх відповідність віковим критеріям:

- а) наявність гострих хвиль, піків, комплексів “гостра-повільна хвиля”, спайк-хвиля, поліспайк-хвиля;
- б) індекс амплітудної та частотної міжпівкульної асиметрії;
- в) індекс пароксизмальності.

ЕЕГ-відео моніторинг тривалістю 2-3 год. проводився на 16-канальному та 24-канальному діагностичному комплексі Спектр+ у складі блоку ЕЕГ сигналів Нейрон-Спектр+, який дозволяє в максимально зручному режимі split screen (поділений екран) отримувати стабільну поміхостійку, безартефактну ЕЕГ та якісне відео-зображення, синхронізоване з ЕЕГ та звуком, а також дає можливість дистанційного маркування подій батьками або персоналом. Використовувалося розміщення електродів за міжнародною системою 10–20 при скальповій референції проміжку Fz – Cz.

Для деталізації клінічних ознак перебігу пароксизмів у дітей застосовувався аналіз, зроблених у домашніх умовах, відеозаписів пароксизмальних станів,

Статистичні методи обробки даних проводилися з використанням пакету спеціалізованого програмного забезпечення (AtteStat Microsoft Excel 2016) за допомогою кореляційного аналізу і критеріїв статистичної перевірки статистичних гіпотез (Стьюдента, Фішера, χ^2 -Пірсона).

У ході дослідження були використані такі методи статистичної обробки: середня величина, стандартне відхилення; при аналізі результатів використовувалися критерії значимості середніх величин – t-критерій Стьюдента для залежних і незалежних вибірок; коефіцієнт рангової кореляції Спірмена; критерій χ^2 -Пірсона для визначення статистично значимих відмінностей за якісними ознаками (порівняння відносних або виражених у відсотках величин).

Для усіх критеріїв та тестових методик критичний рівень значимості приймався за 5%, тобто нульова гіпотеза спростовувалася при значенні $p < 0,05$.

За допомогою параметричних методів визначалися основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення, похибка середнього значення, стандартне відхилення тощо. Вибіркові параметри, що наводяться в таблицях дисертаційної роботи, мають такі позначення: M - середнє значення, s - стандартне (середньоквадратичне) відхилення, m - похибка середнього значення, p - досягнутий рівень значимості, n - обсяг аналізованої групи.

З методів параметричної статистики здійснювалась перевірка гіпотез щодо рівності генеральних середніх для чого використовувався t -критерій Ст'юдента. Визначення t -критерія дозволяє знайти ймовірність того, що середні значення кількісної ознаки, обчислені для різних груп, відносяться до однієї і тієї ж сукупності. Критичний рівень значимості приймався рівним 0,05 (5%). Порівняння відносних або виражених у відсотках величин здійснювалося за допомогою критерія χ^2 (хі-квадрат).

Нами була розроблена спеціальна карта обстеження пацієнтів з ЕЕ, РАС та когнітивною дезінтеграцією для систематизації усіх необхідних для дослідження соціально-демографічних, клінічних та індивідуально-психологічних даних, яка заповнювалась після клінічного інтерв'ю з батьками пацієнтів та аналізу історії хвороби та включала такі частини: загальні дані, клінічна та психодіагностична частини.

Для реалізації мети та завдань дослідження, а саме удосконалення ранньої діагностики розладів аутистичного спектру у дітей раннього віку, шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу та специфічних біохімічних змін, було підібрано комплекс взаємодоповнюючих методів: клініко-анамнестичного, психодіагностичних, інструментальних, лабораторних та аналітико-статистичний методів.

На першому етапі дослідження, в залежності від рівня клінічних проявів захворювання та динх ЕЕГ було виділено 3 групи пацієнтів – з епілептичними

припадками та змінами на ЕЕГ або без них. Серед обстежених пацієнтів виявлено переважання дітей з епілептиформними змінами на ЕЕГ (65,3 %).

Дослідницька робота включала чотири етапи: на першому та другому етапах проводилося виявлення взаємозв'язку соціально-демографічних, клінічних та індивідуально-психологічних характеристик пацієнтів і характеру перебігу ЕЕ з клінічними проявами РАС у 101 дитини, які проходили стаціонарне лікування у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН». На третьому етапі, на основі аналізу досліджених показників, було розроблено та впроваджено алгоритм диференціальної діагностики епілептичних енцефалопатій з проявами РАС у дітей раннього віку в залежності від дебюту та перебігу захворювання. На четвертому етапі проведена оцінка рівня ГАМК та омега-3 поліненасичених жирних кислот у дітей з ЕЕ та РАС та дані рекомендації щодо ефективної корекції дисбалансу.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНА ОЦІНКА СТАНУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ ТА ПРОЯВАМИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ

На початку третього етапу дослідження, який включав кореляційний та факторний аналізи, виявлення соціально-демографічних, клінічних, індивідуально-психологічних особливостей всім дітям було проведено обстеження з допомогою скринінгового опитувальника PDDST-II та було встановлено діагноз РАС відповідно до критеріїв DSM-V. Були виключені діти з ознаками органічного ураження ЦНС та ВВР головного мозку.

При аналізі розподілу по віковому складу всі групи були майже одного віку, середній вік становив $4,02 \pm 0,95$. Серед всіх дітей переважали хлопчики, середні співвідношення дівчатка/хлопчики становило 1:3 ($p < 0,05$). Найбільша різниця по статі була в 3-тій групі. Дані розподілу груп по віку та статі наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Розподіл дітей всіх груп по віку та статі.

	I група (n=35)	±	II група (n=32)	±	III група (n=34)	±
Вік: середній, ±	4.12	1. 3	4.38	0.9 1	3.57	0.6 5
Стать, х:д	2.5	-	1	-	3	-
Відносна похибка (p)	0.31	-	0.09	-	0.21	-

Віковий діапазон обстежених дітей обумовлений тим, що звернення батьків з приводу когнітивних та поведінкових порушень здебільшого відбувається у віці після трьох років, хоча початок патології припадає на період раннього віку.

Нами було виділено та сформовано 3 групи пацієнтів, які відрізнялися між собою в залежності від клінічних проявів та змін на ЕЕГ.

Обстежені пацієнти були розподілені на 3 групи:

- а) 1-ша група – хворі діти з клінічними проявами РАС але без епілептичних нападів та епілептиформних змін на ЕЕГ, (n=35);
- б) 2-га група – хворі діти з когнітивною дезінтеграцією, тобто, клінічними проявами РАС у яких батьки та медичні працівники не відмічали або відмічали одноразово в анамнезі епілептичні напади, але з епілептиформними змінами на ЕЕГ, (n = 32);
- в) 3-тя група – хворі діти з клінічними проявами РАС, епілептичними нападами та епілептиформними змінами на ЕЕГ, (n = 34);

Для оцінки важкості проявів РАС, когнітивної недостатності, регресу мови та поведінкових навиків було використано опитувальну шкалу CARS для всіх дітей яким було встановлено діагноз РАС. Залежно від результатів тестування було виділено групи з важким, середнім та легким перебігом епілептичної енцефалопатії та РАС. Дані обстеження були зведені в таблицю 3.2.

Згідно з результатами оцінки за шкалою CARS можна побачити, що РАС легкого та середнього ступеня тяжкості виявлено у 29 дітей (82,9%) першої групи та у 28 дітей (87,5%) другої клінічної групи, в той же час тяжкий РАС спостерігався у 23 дітей (67,6%) третьої групи. Таким чином у дітей з клінічними проявами РАС але без епілептичних енцефалопатій та епілептиформних змін на ЕЕГ (1-ша група) та у дітей з клінічними проявами РАС у яких батьки та медичні працівники не відмічали або відмічали одноразово в анамнезі епілептичні напади, але з епілептиформними змінами на ЕЕГ (2-га група) переважно відмічали перебіг РАС легкого або середнього ступеня тяжкості. Натомість, у дітей з клінічними

проявами РАС, епілептичними нападами та епілептиформними змінами на ЕЕГ (3-я група) переважно відмічалися тяжкі форми РАС ($p < 0.05$).

Таблиця 3.2

Результати оцінки важкості клінічних проявів РАС за методикою CARS в різних групах.

Клінічна група, (n)	ЕЕ з РАС легкого та середнього ступеня	ЕЕ з РАС важкого ступеня
1 (n=35)	29	6
2 (n=32)	28	4
3 (n=34)	11	23

У всіх дітей було проведено оцінку основних клінічних проявів РАС (Див. таб. 3.3) та було сформовано характеристику в залежності від симптомів кожної групи.

Таблиця 3.3

Клінічні прояви РАС у дітей з епілептичною енцефалопатією

Клінічний прояв	Значення показника у кількості дітей в групах (n)		
	1-а (n = 35)	2-а (n = 32)	3-я (n = 34)
Гіперактивність	30	32	24
Затримка мовного розвитку	35	32	34
Стереотипні рухи	24	22	18
Відсутність зорового контакту	28	31	34
Відсутність сюжетної гри	26	32	28
Агресивна поведінка	12	18	28
Порушення дрібної моторики	15	18	24

За даними представленими в таблиці 3.2 і таблиці 3.3 можна описати деякі клінічні особливості трьох груп.

Група 1 – складається з дітей, в яких діагностовано розлади аутистичного спектру без епілептеформної активності та епілептичних випадків. Для усіх дітей (100%) характерна була затримка мовлення. Для дітей цієї групи характерно те, що затримка імпресивного мовлення, сильніша за затримку експресивного мовлення. Іноді діти добре повторюють склади або навіть слова, не розуміючи їх значення, за допомогою навичок імітації. Подібним чином для дітей цієї групи характерні сильніші за порушення мовлення порушення комунікації. За даними спостереження 26 дітей (76,4%), маючи непогані вербальні навички, не користуються соціальними жестами і не доповнюють вербальну комунікацію невербальною.

Також, для більшості дітей (85,7%) цієї групи характерна гіперактивність. За даними клінічного інтерв'ю та спостереження – гіперактивність в цій групі дітей пов'язана з слабкістю контролю за поведінкою. Характерні для цієї групи є стереотипні рухи і стереотипна поведінка. В більшості дітей (74,2%) було виявлено відсутність сюжетної гри. Якщо прийняти до уваги вікові характеристики, то було виявлено затримку розвитку ігрової діяльності

Приблизно в третини (34,2%) дітей було виявлено ознаки агресивної поведінки за даними спостереження. Ця агресивність скоріше пов'язана з імпульсивністю, ніж з емоційним станом.

У дітей другої групи з когнітивною дезінтеграцією, елементами РАС та без клінічних епілептичних проявів, але з епілептиформною активністю на ЕЕГ була характерна затримка мовного розвитку і більш виражені порушення ніж у групі 1.

Гіперактивність також була характерна для дітей цієї групи. Для дітей цієї групи характерними є поєднання послаблення вольової уваги, затримка розвитку езекутивних функцій, що поєднуються з важким перемиканням уваги. В залежності від рівня функціонування увага може складно перемикатися з сенсорних стимуляцій на предметну діяльність, з простої предметної гри на виконання інструкцій, або взагалі на цілеспрямовану діяльність.

Для 68,7% дітей цієї групи характерна була стереотипність поведінки у вигляді сенсорних аутоstimуляцій, наявності стереотипних рухів, стереотипної ігрової діяльності. З стереотипністю ігрової діяльності пов'язана і відсутність рольової гри. Найтиповіша ігрова діяльність для дітей цієї групи – це проста маніпулятивна гра, навіть в тій віковій категорії, коли у них мала бути розвинута рольова гра. Отже, для цієї групи характерним є відставання гри від вікових норм.

Для цієї групи стереотипність характеризується саме стереотипністю рухів, поряд зі стереотипністю ігрової діяльності. В даній групі стереотипність рухів та ігрової діяльності виражена не відповідно до рівня інтелектуального та когнітивного розвитку.

Більше як у половини (56,2%) дітей цієї групи характерна агресивність. За даними спостереження ця агресивність не пов'язана з емоційним станом і відносинами, а скоріше з рівнем розвитку ексекютивних функцій та рівнем розвитку контролю поведінки. При зборі анамнезу було виявлено, що для цієї групи характерне посилення агресії при посиленні епілептиформної активності, а при зменшенні епілептиформної активності покращується здатність до контролю за поведінкою та концентрації уваги.

Група 3 – група дітей з клінічними епілептичними нападами та РАС. В психічному статусі дітей цієї групи виражена затримка або регрес мовного розвитку та агресія. Затримка мовлення характеризується переважно затримкою активної та рецептивної мови. Затримка мовного розвитку спостерігалась у 100% дітей. Для затримки мовлення в цій групі характерними є регрес мовленнєвого та домовленнєвого розвитку у 60%. В даній групі для дітей характерна відповідність тяжкості затримки розвитку мовлення тяжкості епілептичних розладів.

Для цієї групи не характерна гіперактивність, скоріше, за даними клінічного спостереження, для дітей даної групи характерною є повільність реакцій, вони не активно цікавляться іграшками. У більшій половині (82,3%) дітей в цій групі – взагалі немає рольової гри. Хоча за психічним віком у більшості дітей має розвиватися сюжетна гра. Отже, для цієї групи були

характерні складності в концентрації уваги. Вольова сфера цієї групи характеризується зниженням контролю за поведінкою. В 50 % дітей цієї групи була виявлена стереотипна поведінка, що не вичерпувалась стереотипними рухами, а супроводжувалась стереотипністю соціальної реакцій та ігрової діяльності. Стереотипність ігрової діяльності проявляється наприклад у відсутності рольової гри.

Шляхом аналізу анамнестичних даних було оцінено розвиток дітей починаючи з раннього неонатального періоду для того, щоб по можливості відмітити дебют початку захворювання. Ускладнення і клінічні синдроми, що спостерігались у обстежених пацієнтів впродовж неонатального періоду наведені у таблиці 3.4.

Перебіг раннього неонатального періоду ускладнювали: відсутність самостійного дихання, що зумовило необхідність ШВЛ у 5-ти дітей, порушення стану головного мозку: субепіндемальні (14 випадків) чи внутрішньошлуночкові крововиливи (I ступеня – у 12 новонароджених).

При оцінці розвитку обстежених дітей 3-ї групи з епілептичними нападами (n = 34) протягом першого року життя у 21 (61,1 %) була виявлена затримка стато-кінетичного розвитку у вигляді проявів атактичного синдрому, дифузної м'язової гіпотонії чи моторної незграбності.

Перебіг раннього неонатального періоду ускладнювали: неонатальний сепсис (2 дитини), неонатальна жовтяниця у 17 дітей з розвитком білірубінової енцефалопатії у 5 дітей, що супроводжувалась підвищенням білірубіну до 300-550 мкмоль/л, ускладнена неонатальними судомами.

Серед клінічних проявів ураження ЦНС у неонатальному періоді відзначалися синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості у 7 дітей, синдром рухових порушень у 8 дітей та синдром вегето-вісцеральних дисфункцій у 8 дітей. Варто особливо відмітити, що судомний синдром у ранньому неонатальному періоді відмічено у 13 дітей (12,7 %), у яких в подальшому судомні не спостерігались, але виникли поведінкові порушення.

Таблиця 3.4

Перебіг неонатального періоду у обстежених дітей

Характеристика неонатального періоду	Значення показника у кількості дітей в групах (n)		
	1-а (n = 35)	2-а (n = 32)	3-я (n = 34)
Ускладнення:			
а) штучна вентиляція легень;	2	2	1
б) респіраторний дистрес-синдром;	5	4	3
в) неонатальна жовтяниця;	4	4	9
г) геморагічна хвороба новонароджених;	1	-	-
д) білірубінова енцефалопатія;	1	1	-
е) гемоколіт;	1	-	-
ж) неонатальний сепсис;	2	1	-
Структурні порушення головного мозку			
а) субепіндемальні крововиливи;	4	5	5
б) внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК) I ступеня;	2	3	7
в) ВШК II ступеня;	3	1	2
г) ВШК III ступеня;	1	1	-
д) перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ);	3	4	2
е) набряк мозку;	3	1	-
Синдроми ураження ЦНС:			
а) пригнічення ЦНС;	5	4	3
б) ліквородинамічних порушень;	1	2	12
в) синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості;	2	2	11
г) синдром рухових порушень;	4	3	3
д) синдром вегето-вісцеральних дисфункцій;	4	3	5
е) судомний синдром	5	4	4

Було встановлено, що у матерів дітей з тяжким РАС частіше відмічався ускладнений перебіг вагітності (44,3%) порівняно з матерями дітей з РАС середнього та легкого ступеня тяжкості (16,2%), ($p < 0,05$).

Серед перших проявів порушення розвитку у 88,8 % ($n=90$) обстежених дітей було відмічено, насамперед, затримку мовного розвитку і відсутність бажання йти на контакт – дефіцит спілкування, обмеженість інтересів, стереотипна рухова активність. Проблема в розвитку невербального спілкування (відмова дивитися в очі і неприйняття тілесних обіймів), небажання мати спілкування з однолітками, розділяти радість і захоплення з батьками, несприйняття таких почуттів, як біль у членів родини; невтомне прагнення впорядковувати предмети і наводити порядок.

Під час неврологічного огляду дітей з ЕЕ та РАС встановлено, що частота виявлення відхилень у неврологічному статусі була вірогідно вищою серед дітей з тяжким перебігом РАС (35,7 %) ніж у дітей з РАС середнього та легкого ступеня тяжкості (19,0 %) ($p < 0,05$).

Близько 70% дітей також мали проблеми зі сном, що у більшості випадків відзначалися протягом першого року їх життя.

У групі обстежених дітей з частими епілептичними нападами та РАС ($n = 34$) було проаналізовано характер нападів (Табл. 3.5). Перш, за все серед дітей з когнітивною дезінтеграцією напади в більшості випадків могли бути одноразово у 37 % ($n=12$) дітей і носили генералізований тоніко-клогічний характер.

Таблиця 3.5

Структура епілептичних нападів у групах обстежених дітей

Тип нападів	Значення показника у кількості дітей в групах 2, 3 (n)	
	2-а (n = 32)	3-я (n = 34)
Генералізовані:		
а) абсанси прості	2	3
б) абсанси складні	-	4
в) тоніко-клонічні судоми	12	1
г) атонічні	-	-
д) тонічні	2	-
е) змішані (включаючи міоклонії)	5	8
Парціальні і вторинно-генералізовані:		
а) прості парціальні	1	1
б) прості парціальні та вторинно-генералізовані	3	12
в) складні парціальні	4	2

Для появи когнітивних, мовленнєвих і соціально-комунікативних порушень у дітей раннього віку велике значення має період початку перших епілептичних нападів. Перші епілептичні напади серед дітей другої групи в ранньому неонатальному періоді зафіксовані у 3 дітей, початок епілептичних нападів до 1 року стався у 5 дітей, від 1 до 3 років – у 10 дітей.

Серед дітей третьої групи епілептичні напади у 37% мали початок до року. Особливістю дітей 3-ї групи є те, що епілептичні напади не просто призвели до формування затримки психо-мовного розвитку, а батьки відмітили регрес як в психо-мовному так і стато-кінетичному розвитку, що є типовим для епілептичних

енцефалопатій. Крім того, досить часто в таких дітей має місце резистентний перебіг епілептичних енцефалопатій.

Слід зазначити, що 9 дітей поступили у відділення з приводу затримки психо-мовленнєвого розвитку, а при детальному опитуванні і спостереженні у них були вперше діагностовані епілептичні напади. При аналізі отриманих результатів звернено увагу, що у найбільшій кількості дітей початок нападів припадає на період раннього віку, коли інтенсивно формується мова і соціально-комунікативна поведінка.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ

Згідно результатів пато-психологічної оцінки дітей що поступили у відділення психоневрологіза шкалою CARS можна побачити, що РАС легкого та середнього ступеня тяжкості виявлено у 29 дітей (29,9%) першої групи та у 28 дітей (87,5%%) другої клінічної групи, в той же час тяжкий РАС спостерігався у 23 дітей (67,6%) третьої групи. Таким чином у дітей з клінічними проявами РАС але без епілептичних енцефалопатій та епілептиформних змін на ЕЕГ (1-ша група) та у дітей з клінічними проявами РАС у яких батьки та медичні працівники не відмічали або відмічали одноразово в анамнезі епілептичні напади, але з епілептичормними змінами на ЕЕГ (2-га група) переважно відмічали перебіг РАС легкого або середнього ступеня тяжкості. Натомість, у дітей з клінічними проявами РАС, епілептичними випадками та епілептиформними змінами на ЕЕГ (3-я група) переважно відмічалися тяжкі форми РАС ($p < 0.05$).

Під час неврологічного огляду дітей з ЕЕ та РАС встановлено, що частота виявлення відхилень у неврологічному статусі була вірогідно вищою серед дітей з тяжким перебігом РАС (35,7 %) ніж у дітей з РАС середньої тяжкості (19,0 %) ($p < 0,05$).

Встановлено, що основними клінічними особливостями дебюту захворювання у дітей з клінічними проявами РАС але без епілептичних

енцефалопатій та епілептиформних змін на ЕЕГ були затримка розвитку мовлення (100,0 %), гіперактивна поведінка (87,5 %), відсутність сюжетної гри (74,2 %) та прояви агресивної поведінки у третини дітей (34,2%); у дітей з клінічними проявами РАС у яких батьки та медичні працівники не відмічали або відмічали одноразово в анамнезі епілептичні напади, але з епілептичормними змінами на ЕЕГ на перше місце виступали однаково затримка мовного розвитку та гіперактивна поведінка у (100%) дітей, також у більше ніж половини (56,2%) дітей характерні прояви агресивності; у дітей з клінічними проявами РАС, епілептичними нападами та епілептиформними змінами на ЕЕГ у 100% дітей наявна затримка розвитку мови, але особливістю порівняно з іншими групами є наявність регресу мовленнєвого та домовленнєвого розвитку у 60%, також у 82,3% дітей даної групи взагалі була відсутня рольова гра ($p < 0,05$).

Епілептичні напади протягом життя спостерігалися у 41,9 % дітей з РАС. У групі обстежених дітей з частими епілептичними нападами та РАС ($n = 34$) було проаналізовано характер нападів і переважали генералізовані або вторинно-генералізовані напади (36,4%). Серед дітей другої групи напади в більшості випадків могли бути одноразово у 37 % ($n=12$) дітей і носили генералізований тоніко-клогічний характер. Визначено, що домінуючою причиною когнітивного регресу з проявами РАС у дітей раннього віку є судомні та безсудомні пароксизмальні стани, які виникають на першому році життя.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Погребняк А.Б., Юзва О.О. (2019). Епілептичний міоклонус повік з абсансами (синдром Дживонса): огляд літератури й клінічне спостереження // Міжнародний неврологічний журнал. - № 4. - С. 33-38

Кирилова Л.Г. Миррошников А.А., Юзва А.А. (2019). Оптимизация диагностики расстройств аутистического спектра у детей раннего возраста. // Pediatrics. Eastern Europe. - №2. –С.229-241. (Scopus – impactfactorofRISCfor 2019 – 0,051)

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЧНОЇ КАРТИНИ У ДІТЕЙ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ ТА ПРОЯВАМИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ

Електроенцефалографічне (ЕЕГ) обстеження у всіх дітей з порушенням розвитку є вкрай важливим, оскільки допомагає неінвазивним способом оцінити діяльність головного мозку. Особлива увага була звернена на першу групу дітей у яких було діагностовано РАС, проте не було відмічено епілептиформних змін на ЕЕГ та епілептичних випадків.

У всіх дітей проводилась стандартна ЕЕГ тривалістю до 30 хвилин. В більшості дітей які поступають для обстеження і лікування у відділення психоневрології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лукянової НАМН України» стандартна ЕЕГ не має відхилень при наявності клінічних прояві порушення розвитку. Нами було проведено порівняльний аналіз даних стандартної ЕЕГ та ЕЕГ моніторингу сну який ми проводили у себе в клініці. Особливо хотілося б звернути увагу на дітей 1-ї групи з розладами аутистичного спектру де на стандартних ЕЕГ зміни по типу одиничної вогнищевої спайкової активності, гостро-хвильової активності в декількох дітей високо амплітудні дельта хвилі, локальне вповільнення, що в більшості випадків були охарактеризовані як «умовноепілептиформні» або «функціональні» зміни біоелектричної активності головного мозку в 31 дітей (88,5%). В усіх дітей другої групи переважно виявлялись фокальна епілептиформна активність в тімяно-скроневих або тімяно-потиличних відведеннях. Після проведення відео-ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну у дітей даних груп, було відмічено, що фокальна повільнохвильова активність, яка мала місце у фоновому записі, під час сну модифікується в епілептиформні патерни. В підсумку проведення відео-ЕЕГ-моніторингу сну, виявило епілептиформну активність у 8 (25,8 %) обстежених дітей першої групи в яких описувалась

«умовноепілептиформна активність» та у 32 (100,0 %) дітей другої групи у якій епілептичні напади були одноразово або взагалі не зафіксовані ($p < 0,05$).

Для прикладу хотілося б навести EEG стандартної EEG дитини та порівняти з результатами EEG-нічного моніторингу для обґрунтування важливості проведення у дітей з РАС саме EEG-моніторингу нічного сну. Коли при стандартній EEG виявляються ознаки дезорганізованого ритму при проведенні EEG-моніторингу нічного сну можуть виявлятися стійкі епілептиформні вогнища. Для прикладу наводимо клінічний приклад дитини М. 3-х річного віку з регресивним варіантом РАС, тобто дитина поступово втратила набуті навички та сформувалась стійка симптоматики РАС (Див. Рисунок 4.1).

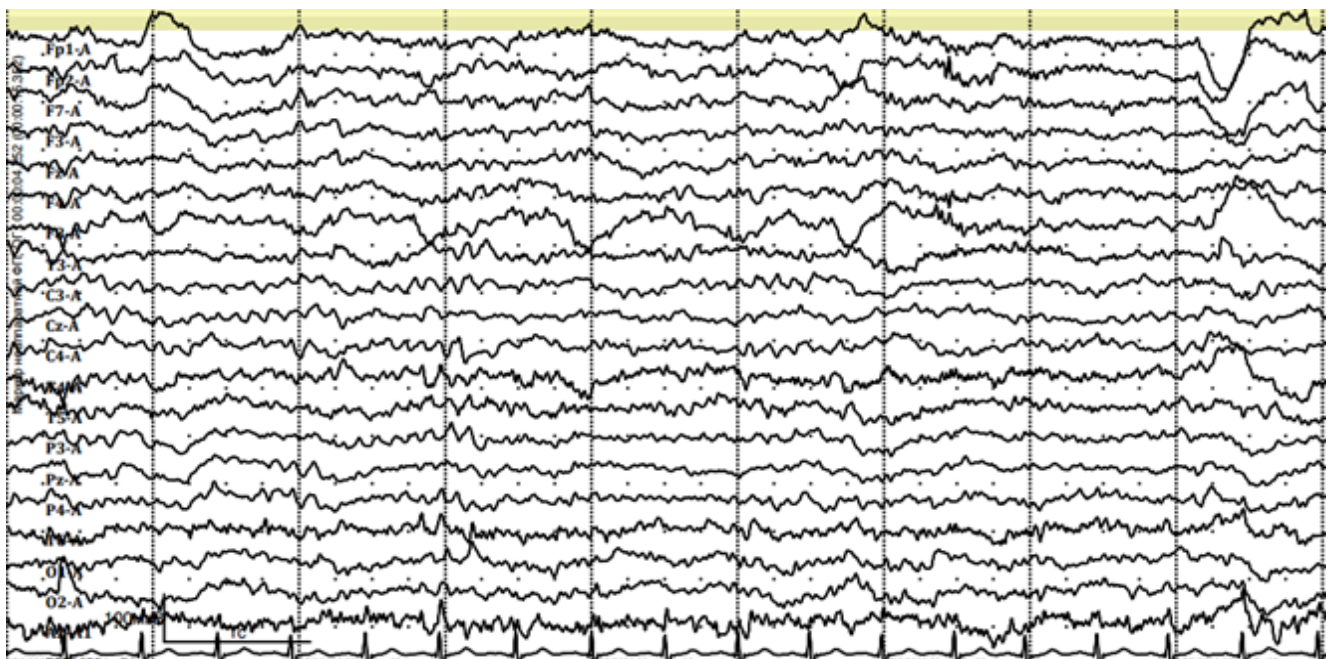


Рис. 4.1 EEG пацієнта 3 р. з регресивним варіантом РАС. При EEG дослідженні виявлено помірні зміни EEG за типом дезорганізації та зниження реактивності. Одиначні регіональні гострі хвилі в скронево-тім'яно-потиличних відведеннях правої півкулі. Розряди не супроводжуються руховою активністю.

Після проведення стандартної EEG враховуючи регрес навиків дитині було рекомендовано провести EEG-моніторинг нічного сну. При проведенні EEG-моніторингу нічного сну було встановлено чітко сформовані фогнища епілептиформної активності. При проведенні МРТ досліджені з прицільним

дослідженням фокусу епілептиформної активності структурних змін не було знайдено (Див. Рисунок 4.2)

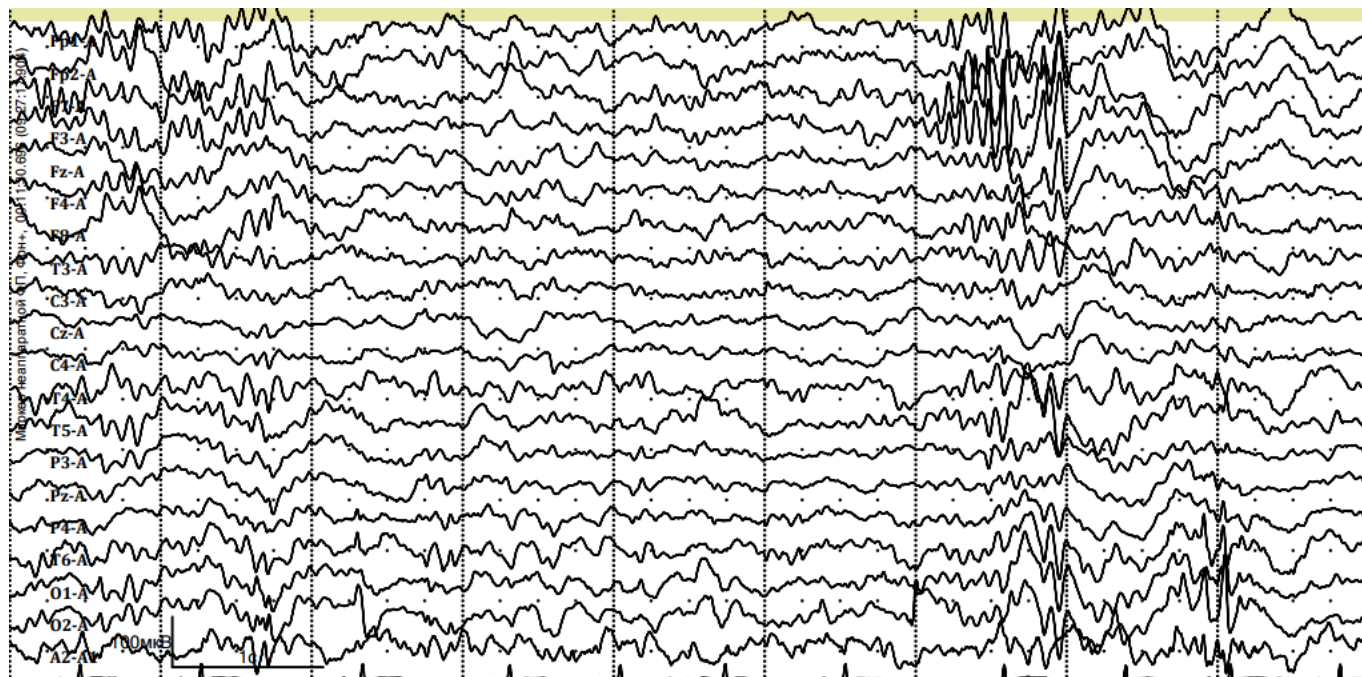


Рис.4.2. У дитини після засинання одиничні гострі хвилі зростають амплітудою до 150 мкВ з появою додаткового фокусу в скронево-тім'яно-потиличних відведеннях лівої півкулі, та субклінічних комплексів поліспайк-хвиля, поліспайків (фокальних швидких ритмічних епілептиформних розрядів, FREDs) з індексом до 40% запису.

При аналізі даних стандартної EEG та EEG моніторингу сну у дітей 1-ї групи з розладами аутистичного спектру, ми звертали увагу на характерні зміни на EEG та їх локалізаційні характеристики (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Картування EEG результатів проведеного EEG-моніторингу

Групи дітей	Локалізація епілептиформних та умовноепілептиформних змін					Всього n, %
	F-C, n, %	C-T, n, %	C-P, n, %	T-P, n, %	Генералізована, n, %	
1-ша група	13(41,9)	8 (25,8)	0	10(32,3)	0	31 (100)
2-га група	15(46,8)	7 (21,9)	5 (15,6)	3 (9,4)	2 (6,3)	32 (100)
3-тя група	9 (26,5)	8 (23,5)	1 (2,9)	0	16 (47,1)	34 (100)
$\chi^2=9,016, p=0,030$						

Як видно з таблиці 4.1 у дітей другої групи при проведенні стандартної ЕЕГ та ЕЕГ моніторингу сну була виявлена переважно фокальна епілептиформна активність. В дітей третьої групи переважала генералізована епілептиформна активність, що не є несподіванкою враховуючи когнітивний регрес та часті епілептиформні напади. В частини дітей 31 (88,5%) першої групи було виявлено фокальні зміни по типу вогнищевої спайкової активності, гості хвилі, в декількох дітей високо амплітудні дельта хвилі, локальне вповільнення, що часто характеризується як «умовно епілептиформна активність». В 8-ми дітей 1-ї групи (25,8%) з розладами аутистичного спектру при наявних псевдоепілептиформних або функціональних змін на стандартній ЕЕГ при проведенні ЕЕГ моніторингу нічного сну була виявлена чітко сформована переважно фокальна епілептиформна активність.

Хотілося б звернути увагу, що у дітей з наявністю одноразових епілептичних нападів, змінами на ЕЕГ та розладами аутистичного спектру (2-га група) суттєво переважала фронто-центральна локалізація епілептиформної активності. У дітей з РАС без епілептичних нападів та чітко-сформованої епілептиформної активності (1-ша група) ми відмітили два домінуючих вогнища у вигляді вповільнення тета або дельта діапазону або гостро-хвильової активності, перше в лобно-центральних відведеннях, а друге в скронево-тім'яних відведеннях. При порівнянні першої та другої груп, не можливо не помітити суттєво більшої кількості випадків з локалізацією не типових змін на ЕЕГ в скронево-тім'яних відведеннях у дітей 1-ї групи, без моторних припадків ($p < 0,05$).

Необхідно також звернути увагу на латералізацію епілептиформних вогнищ, де виявлено переважання активності в лівих відведеннях над правими. На рисунках 4.3 та 4.4 більш детально зображена локалізаційна характеристика епілептиформної та псевдоепілептиформної активності в двох груп дітей по відведеннях.

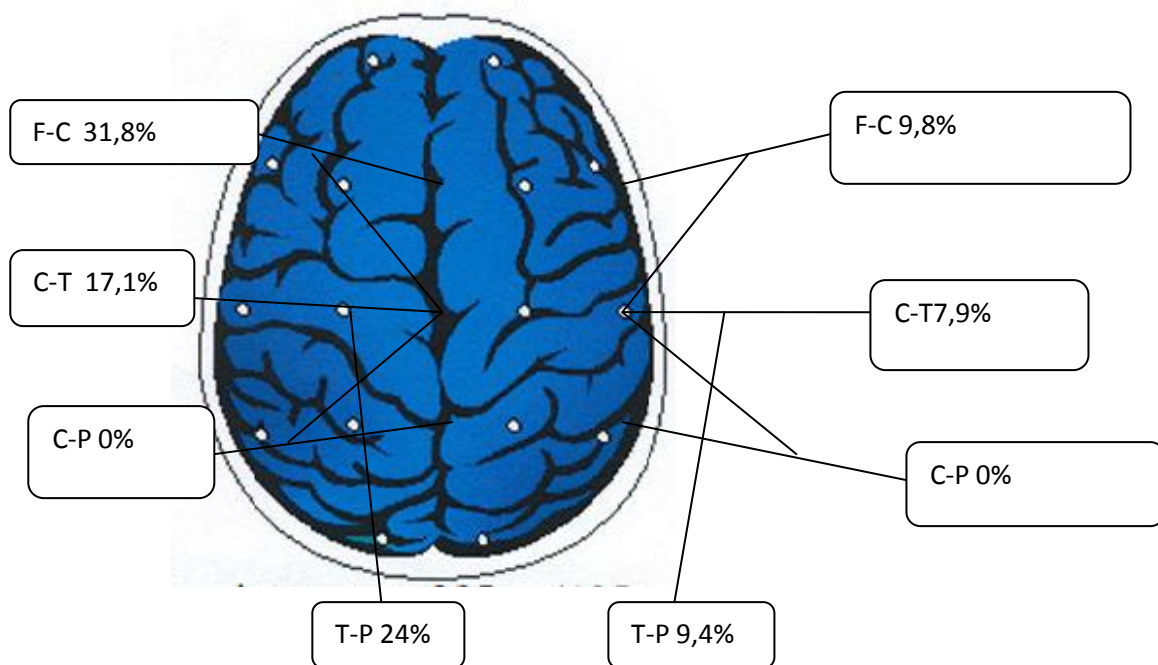


Рис.4.3 Локалізація фокальних змін у дітей 1-гої групи (n=35) з них у 31 наявні зміни на ЕЕГ розцінені як функціональні

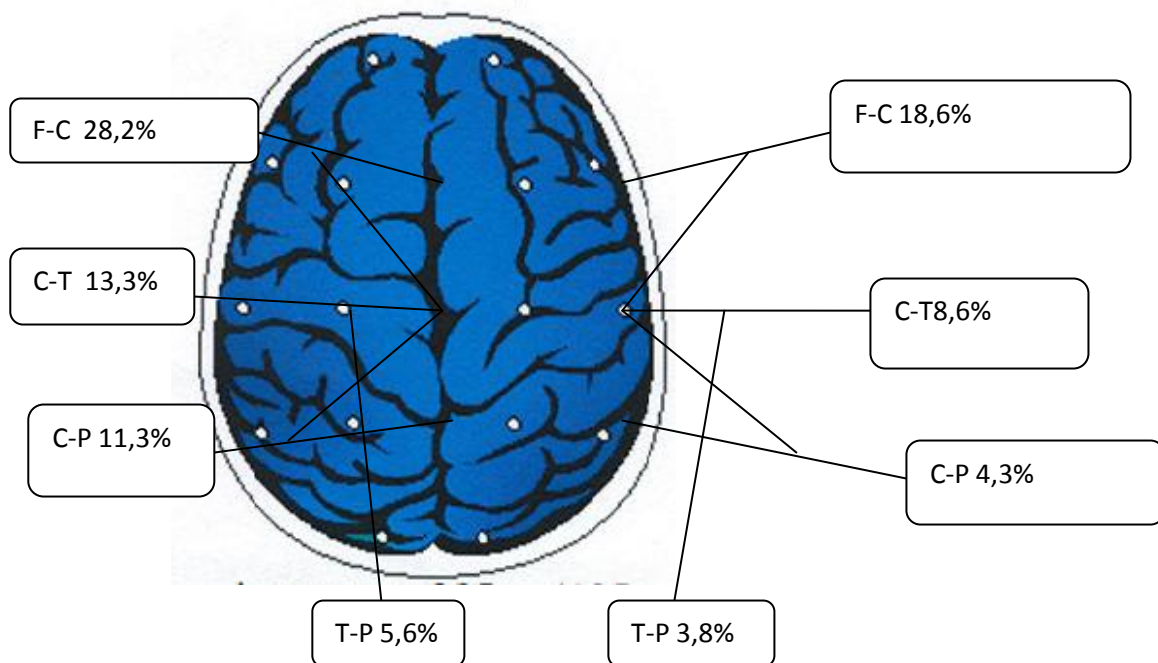


Рис.4.4. Локалізація фокальної епілептиформної активності у дітей 2-гої групи (n=32)

Як видно на рисунку 4.3 поряд з наявністю гостро хвильової активності активності над скронево-тім'яними відведеннями, переважно зліва не була

зафіксована активність в центральнo-тім'яних відведеннях. Локалізація вогнищевих змін в скронево-тім'яних ділянках може бути причиною того, що у дітей були поведінкові та когнітивні порушення і відсутні моторні припадки, що і є характерно для дітей 1-ї групи.

Для клінічного прикладу хочемо навести приклад генетичної епілептичної енцефалопатії з розладом аутистичного спектру у дитини С. 3,5 років, в якій жодного разу не були зафіксовані епілептичні напади, проте постійно була наявна епілептиформна активність на ЕЕГ і виявлялася симптоматика РАС. Як видно на рисунку 4.5 регіональні комплекси гостра-повільна хвиля (частота 3-4 Гц) амплітудою до 200 мкВ, виявлені в правій скронево-центральной ділянці. При проведенні відео-ЕЕГ моніторингу нічного сну фокальна епілептиформна активність зберігається без тенденції до генералізації.

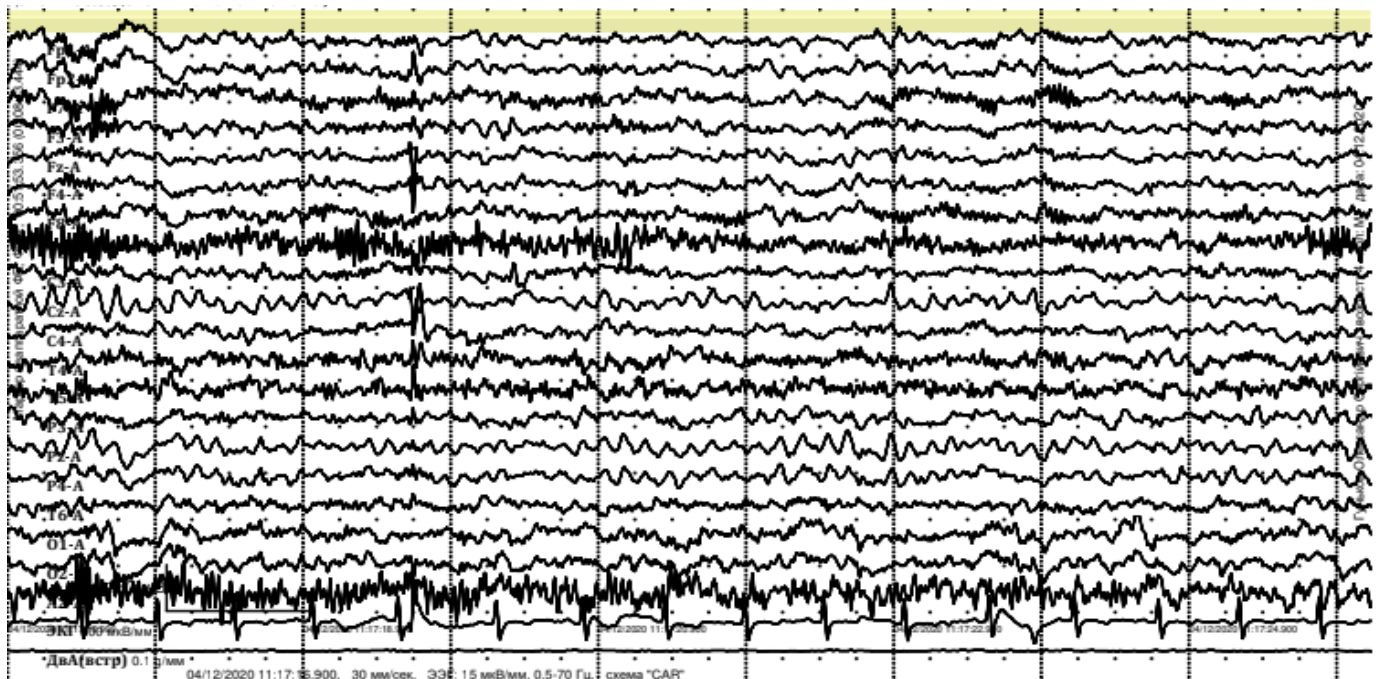


Рис.4.5 ЕЕГ пацієнта 3 р. з РАС. При ЕЕГ дослідженні виявлено на фоні виражених дифузних неспецифічних змін біоелектричної активності головного мозку, регіональні комплекси гостра-повільна хвиля (частота 3-4 Гц) амплітудою до 200 мкВ, в правій скронево-центральной ділянці. Розряди не супроводжуються руховою активністю.

Таким чином стандартна ЕЕГ є недостатньо ефективною при обстеженні дітей з РАС, як у відношенні виявлення вогнищевих порушень біоелектричної активності головного мозку, так і у детекції епілептичної активності у цілому, оскільки у певної частки дітей лише ЕЕГ-моніторинг та ВЕЕГМ сну дозволив виявити епілептиформну активність головного мозку.

Вищенаведені результати можна узагальнити наступним чином:

а) у 31 (88,5%) дітей з розладами аутистичного спектру 1-ї групи виявлена одинична вогнищева спайкова активність, гостро-хвильова активність, в декількох дітей високо амплітудні дельта хвилі, локальне вповільнення, що в більшості випадків характеризувалися як «умовноепілептиформні» або «функціональні» зміни біоелектричної активності головного мозку що вказує на певні порушення в діяльності головного мозку; домінуючу роль епілептиформної активності у патогенезі РАС;

б) проведення відео-ЕЕГ-моніторингу сну, виявило епілептиформну активність у 8 (25,8 %) обстежених дітей першої групи в яких описувалась «умовноепілептиформна активність» та у 32 (100,0%) дітей другої групи у якої епілептичні напади були одноразово або взагалі не зафіксовані, що вказує на недостатню ефективність стандартної ЕЕГ при обстеження дітей з РАС;

в) у дітей з наявністю одноразових епілептичних нападів, змінами на ЕЕГ та розладами аутистичного спектру (2-га група) суттєво переважала фронто-центрально локалізація епілептиформної активності. У дітей з РАС без епілептичних нападів та чітко-сформованої епілептиформної активності (1-ша група) ми відмітили два домінантних вогнища у вигляді вповільнення тета або дельта діапазону або гостро-хвильової активності, перше в лобно-центральних відведеннях, а друге в скронево-тім'яних відведеннях. При порівнянні першої та другої груп, не можливо не помітити суттєво більшої кількості випадків з локалізацією не типових змін на ЕЕГ в скронево-тім'яних відведеннях у дітей 1-ї групи, без моторних припадків. Тому можемо зробити висновок, що локалізація змін зафіксованих на ЕЕГ має відображення в клінічній картині дітей з РАС.

Отже, встановлено, що у 31 (88,5%) дітей з розладами аутистичного спектра без епілептичних нападів виявлена одинична вогнищева спайкова активність, гостро-хвильова активність, високо амплітудні дельта хвилі, локальне вповільнення, що в більшості випадків характеризувалися як «умовноепілептиформні» або «функціональні» зміни біоелектричної активності головного мозку, у 8 (25,8 %) при проведенні відео-ЕЕГ моніторингу нічного сну виявило переважно фокальну епілептиформну активність. У 32(100,0%) дітей другої групи у якої епілептичні випадки були одноразово або взагалі не зафіксовані, при проведенні відео-ЕЕГ моніторингу нічного сну виявило фокальну та вторинно-генералізовану епілептиформну активність. Дане дослідження вказує на недостатню ефективність стандартної ЕЕГ при обстеженні дітей та домінуючу роль епілептиформної активності у патогенезі РАС.

Порушення діяльності структур головного мозку, що проявляється певними клінічними симптомами супроводжується і зміною електричної активності нейронів, що може бути зафіксоване з допомогою ретельно проведеного ЕЕГ дослідження. Тому, необхідно підходити до лікування РАС з етіопатологічної позиції, а не симптоматичної корекції порушень.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ

Провівши дослідження усім дітям методом стандартної ЕЕГ та порівнявши з ЕЕГ моніторингом сну у дітей 1-ї групи з РАС, ми звернули увагу на характерні зміни на ЕЕГ, що були охарактеризовані як умовноепілептиформні або «функціональні» зміни біоелектричної активності головного мозку в третини дітей (34,5%)($p < 0,05$). Особливо хотілося б звернути увагу на дітей 1-ї групи з РАС де на стандартних ЕЕГ зміни по типу одиничної вогнищевої спайкової активності, гостро-хвильової активності, в декількох дітей високо амплітудні дельта хвилі, локальне вповільнення, що в більшості випадків були охарактеризовані як «умовноепілептиформні» або «функціональні» зміни біоелектричної активності головного мозку в третини дітей (34,5%) після

проведення відео-ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну у дітей даних груп, було відмічено, що фокальна повільно-хвильова активність, яка мала місце у фоновому записі, під час сну модифікується в епілептиформні патерни. В підсумку проведення відео-ЕЕГ-моніторингу сну, виявило епілептиформну активність у 8 (22,8%) обстежених дітей першої групи в яких описувалась «умовноепілептиформна активність» та у 29(91,0 %) дітей другої групи ($p < 0,05$).

Після проведеного дослідження звертає на себе увагу той факт, що висока частота епілептиформних змін у дітей з РАС при проведенні рутинної ЕЕГ залишаються недіагностованими, тобто прихованими. Тобто, стандартна ЕЕГ тривалістю до 30 хв. є недостатньо ефективною при обстеженні дітей з РАС, оскільки не дає можливість оцінити стан біоелектричної активності головного мозку. Встановлено, що фокальна повільнохвильова активність, яка реєструється у стані бадьорості, під час сну модифікується в епілептиформну активність. Даний факт обґрунтовує використання відео-ЕЕГ-моніторингу сну при обстеженні дітей з РАС.

Хотілося б акцентувати увагу на локалізацію епілептиформної активності у дітей з РАС. Встановлено, що у дітей з наявністю епілептичних нападів та розладами аутистичного спектру (третя клінічна група) суттєво переважала фронто-центральна локалізація епілептиформної активності. У дітей з РАС без епілептичних нападів (друга група) ми відмітили два домінантних епілептогенних вогнища, перше в лобно-центральних відведеннях, а друге в скронево-тім'яних відведеннях. При порівнянні першої та другої груп, не можливо не помітити суттєво більшої кількості випадків з локалізацією епілептогенного вогнища в скронево-тім'яних відведеннях у дітей 2-ї групи, в яких не було діагностовано моторних припадків ($p < 0,05$).

Необхідно також звернути увагу на латералізацію епілептиформних вогнищ у дітей другої групи ($n=32$), де виявлено переважання активності в лівих скронево-тім'яних відведеннях над правими. Локалізація епілептогенних вогнищ в скронево-тім'яних ділянках може бути причиною того, що у дітей були

поведінкові та когнітивні порушення і відсутні моторні випадки, що і є характерно для дітей 2-ї групи.

Порушення діяльності структур головного мозку, що проявляється певними клінічними симптомами супроводжується і зміною електричної активності нейронів, що може бути зафіксоване за допомогою ретельно проведеного ЕЕГ дослідження. Тому, необхідно підходити до лікування РАС з етіопатологічної позиції, а не симптоматичної корекції порушень.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Антипкін Ю. Г. Проблема розладів аутистичного спектру в дітей з позиції дитячого невролога: безперервний процес пізнання складної дитини / Ю. Г. Антипкін, Л. Г. Кирилова, О. О. Юзва, О. О. Мірошников // Журнал Національної академії медичних наук України. - 2019. - Т. 25, № 2. - С. 188-195

Кирилова Л. Г. Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 1) / Л. Г. Кирилова, О. О. Мірошников, О. О. Юзва // Міжнародний неврологічний журнал. - 2020. - Т. 16, № 4. - С. 37-42

Кирилова Л. Г. Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 2) / Л. Г. Кирилова, О. О. Мірошников, О. О. Юзва // Міжнародний неврологічний журнал. - 2020. - Т. 16, № 5. - С. 48-53.

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна Ранні інфантильні епілептичні енцефалопатії типів 1 та 2: огляд літератури та власне спостереження Міжнародний неврологічний журнал. 17, №4, 2021

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА РІВНЯ ГАЛЬМІВНОГО НЕЙРОТРАНСМІТЕРА ГАМК У ДІТЕЙ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ, КОГНІТИВНОЮ ДЕЗІНТЕГРАЦІЄЮ ТА ПРОЯВАМИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ

Розуміючи природу епілептогенезу, порушення вищої нервової діяльності та дозрівання нервової системи яка базується на взаємодії гальмівних та збудливих нейромедіаторів головного мозку ми провели вимірювання рівня ГАМК в усіх групах дітей з розладами аутистичного спектра, див. табл.. 5.1

Таблиця 5.1

Концентрація гама-аміномасляної кислоти в плазмі крові дітей

Значення концентрації ГАМК в групах дітей з РАС (мкг/мл)		
1-ша група, n=35	2-га група, n=32	3-тя група, n=34
25,14 ± 7,05	18,3±1,9	17,8 ± 2,3
Примітка. * Достовірна відмінність, відповідно, для P <0,001		

Середній показник концентрації гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) плазми крові у дітей з розладами аутистичного спектру без епілептиформної активності на ЕЕГ та епілептичних випадків (1-а група) становив 25,14±7,05 мкг/мл (рис.5.1);

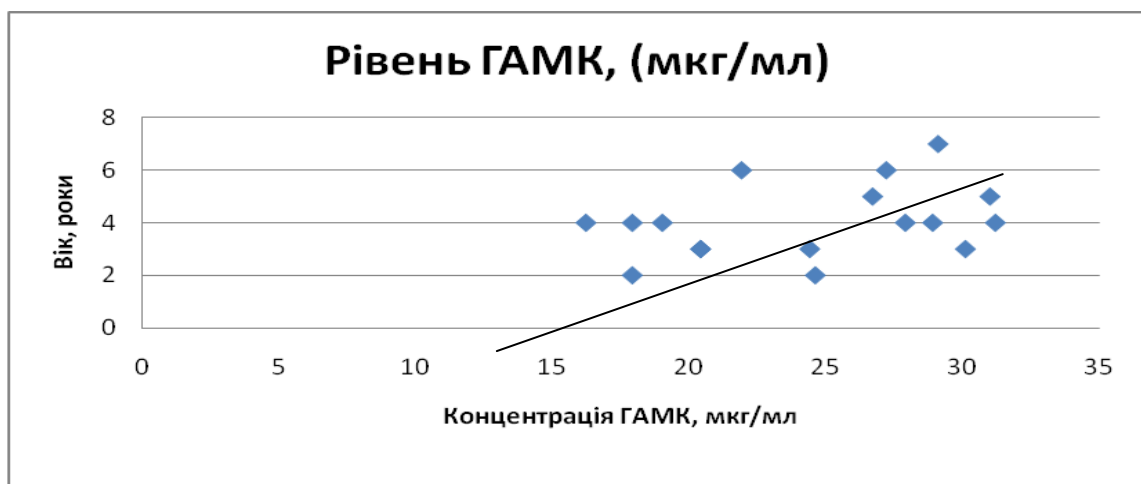


Рис.5. 1 Концентрація ГАМК у дітей з РАС без епілептичних нападів та епілептиформних патернів на ЕЕГ

У дітей з когнітивною дезінтеграцією, тобто з клінічними проявами РАС у яких батьки та медичні працівники не відмічали або відмічали одноразово в анамнезі епілептичні напади (2-а група) - $18,3 \pm 1,9$ мкг/мл (рис. 5.2);

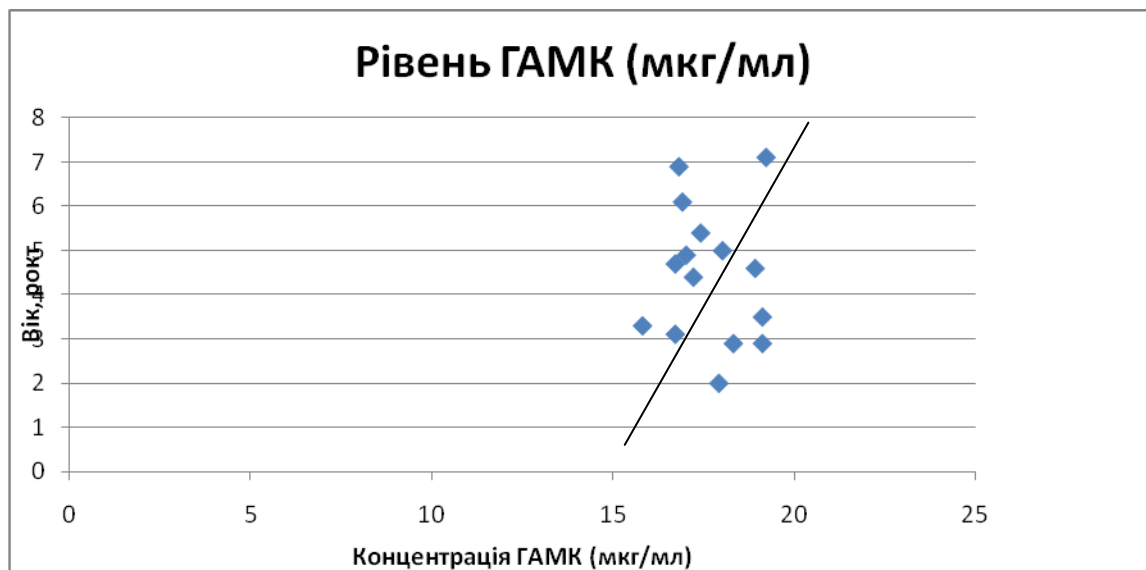


Рис.5.2 Концентрація ГАМК у дітей з когнітивною дезінтеграцією, тобто з клінічними проявами РАС, у яких батьки та медичні працівники не відмічали або відмічали одноразово в анамнезі епілептичні напади

У дітей з клінічними проявами РАС у якої були відмічені батьками або медичними працівниками напади та епілептиформні зміни на ЕЕГ 3-я група – $17,8 \pm 2,3$ мкг/мл (рис.5.2). Середні показники концентрації ГАМК плазми крові дітей з досліджуваних груп наведені в таблиці 5.3.

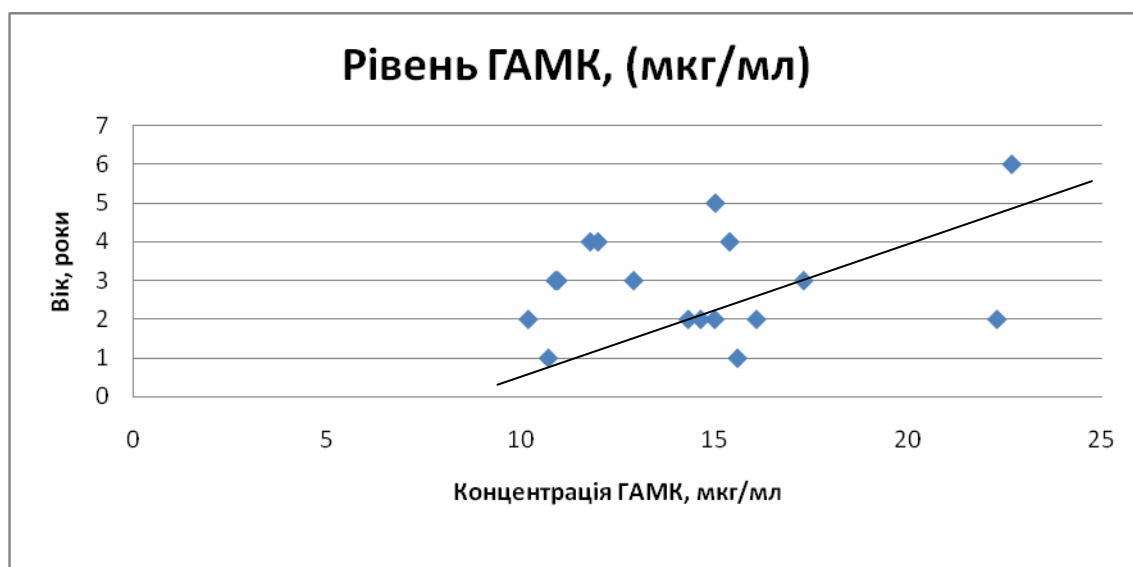


Рисунок5.3 Концентрація ГАМК у дітей з клінічними епілептичними нападами

За результатами дослідження виявлено, що концентрація ГАМК в плазмі крові дітей 2-ї та 3-ї груп тобто дітей з РАС, що мали клінічні епілептичні напади або епілептиформну активність на ЕЕГ була нижчою ніж у дітей з РАС без епілептичних нападів (різниця між групами статистично достовірна, $p < 0,001$).

Найнижчі значення концентрації ГАМК були зафіксовані в плазмі крові дитини з епілептичною енцефалопатією з поліморфними нападами, пік-хвильовою активністю у фазі повільного сну з вираженими порушеннями інтелектуального розвитку і поведінки (12,8 мкг/мл).

Середня концентрація ГАМК в плазмі крові дітей з РАС без епілептичних нападів та епілептиформної активності (1-ша група) виявилася вищою ніж у дітей інших груп, різниця між групами статистично не достовірна, $P > 0,001$).

Таким чином, результати досліджень свідчать про статистично достовірне зменшення концентрації ГАМК в плазмі крові виключно у тих дітей з РАС, що мають супутні епілептичні напади або епілептиформні зміни на ЕЕГ. Враховуючи, що ГАМК утворюється у мозку шляхом декарбоксілювання глютамінової кислоти, то одним із пояснень низької концентрації ГАМК у плазмі крові хворих, може бути те, що за умови епілептичних нападів знижується активність ферменту, який бере участь у синтезі ГАМК – глутаматдекарбоксилази, що веде до порушення балансу між збуджуючою та гальмівною системами нейромедіаторів мозку, та потенційно призводить до збільшення ризику виникнення повторних епілептичних нападів.

Результати проведеного дослідження виявили зниження концентрації ГАМК у крові дітей з РАС, які мають епілептичні напади або епілептиформні зміни на ЕЕГ. Найнижчою концентрація ГАМК виявилася у групі дітей з епілептичними нападами ($p < 0,01$). Незважаючи на обмеження даного дослідження (малий об'єм досліджуваної вибірки, відсутність розподілу пацієнтів за віковими групами, рівнем інтелекту і соціального функціонування, медикаментозною терапією), отримані результати демонструють роль порушення

балансу у системі збуджуючих та гальмівних нейротрансмітерів у патогенезі епілептичних нападів при РАС, а також перспективність подальших досліджень у даному напрямку.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ

Провівши дослідження концентрації ГАМК плазми крові у дітей середній показник 1-ї групи становив $(25,14 \pm 7,05)$ мкг/мл; 2-ї групи $(18,3 \pm 1,9)$ мкг/мл; 3-ї групи $-(17,8 \pm 2,3)$ мкг/мл.

За результатами дослідження виявлено, що концентрація ГАМК в плазмі крові дітей 2-ї та 3-ї груп тобто дітей з РАС, що мали клінічні епілептичні напади або епілептиформну активність на ЕЕГ була нижчою ніж у дітей з РАС без епілептичних нападів (різниця між групами статистично достовірна, $p < 0,001$).

Таким чином, результати досліджень свідчать про статистично достовірне зменшення концентрації ГАМК в плазмі крові виключно тих дітей з РАС, що мають супутні епілептичні напади або епілептиформні зміни на ЕЕГ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Кирилова Л.Г., Ткачук Л.І., Мірошников О.О., Юзва О.О., Цюбко О.І. (2017). Порушення метаболізму нейромедіаторів у дітей із розладами аутистичного спектра (огляд літератури та власні дані). // Міжнародний неврологічний журнал. - № 4. - С. 7-14.

Кирилова Л.Г. Мірошников О.О., Ткачук Л.І., Юзва О.О. (2017). Порушення мітохондріального обміну у дітей з розладами аутистичного спектра: огляд літератури та власні дані // Современная педиатрия. - № 8. С. 111-119

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ОМЕГА-3/6 ЖИРНИХ КИСЛОТ У ДІТЕЙ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ ТА ПРОЯВАМИ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ

Клітинна мембрана нейрона з усіма його йонними каналами забезпечує функціонування нервової системи з формуванням моторних, когнітивних та поведінкових реакцій. Біліпідний фосфоліпідний шар складається з жирних кислот, найменше порушення співвідношення яких може призвести до порушення функціональної активності як самої клітини, так і йонних каналів, що занурені фосфоліпідному матриксі. При аналізі ліпідного спектру крові обстежених дітей було виявлено біля 40 жирних кислот, які відносяться до наступних основних класів: насичені, мононенасичені та поліненасичені жирні кислоти. Поліненасичені жирні кислоти були розподілені на омега-3 та омега-6 класи відповідно до ліпідної формули. Показники насичених жирних кислот відсоткова концентрація яких в аналізі становила менше 0,5% не враховувалися при обрахунках і їх загальний вміст не перевищував 10% від загальної суми жирних кислот. Отримані показники середньої концентрації жирних кислот у сироватці крові обстежених дітей представлені у таблиці 6.1

Таблиця 6.1

Ліпідний спектр сироватки крові дітей

Тривіальна назва	Ліпідна формула	Відносна частка жирних кислот у ліпідному складі крові обстежуваних дітей (%)						Відносна похибка (p)
		I група (n=35)		II група (n=32)		III група (n=34)		
		%	+/-	%	+/-	%	+/-	
Насичені жирні кислоти								
Міристинова	14:0	1.06	0.47	1.03	0.63	0.87	0.34	0,07

Пальмітинова	16:0	23.29	3.61	22.89	3.54	23.44	5.16	0,38
Стеаринова	18:0	7.87	1.69	8.92	1.20	8.51	1.50	0.03***
Арахінова	20:0	1.47	1.84	1.25	0.71	1.25	1.66	0.31
Бегенова	22:0	1.12	0.69	0.93	0.20	1.86	0.94	0.001**
Лігноцеринова	24:0	0.91	0.57	0.69	0.13	2.30	2.32	0.01**
Сума насичених ЖК		35.71	5.78	35.71	3.31	38.14	6.21	0.11
Мононенасичені жирні кислоти								
Пальмітоолеїнова	16:1	2.55	1.07	2.90	1.64	2.64	1.42	0.28
Олеїнова	18:1	19.86	3.20	19.79	2.43	19.57	2.76	0.38
Ерукова	20:1	0.58	0.64	0.36	0.22	0.41	0.55	0.23
Нервонова	24:1	1.76	1.14	2.18	0.75	0.91	0.94	0,002**
Сума мононенасичених ЖК		24.05	4.12	25.15	3.87	23.54	5.67	0.18
Поліненасичені жирні кислоти омега-3								
Ліноленова	18:3	1.30	4.51	0.86	0.78	0.12	0.05	0.02**
Докозапентаєнова	22:5	0.23	0.30	0.17	0.09	0.06	0.07	0.001**
Докозагексаєнова	22:6	0.74	1.63	0.04	0.06	1.49	1.94	0.001***
Сума ПНЖК омега-3		2.27	2.05	0.97	0.76	1.67	2.06	0.08
Поліненасичені жирні кислоти омега-6								
Лінолева	18:2	24.35	4.38	25.49	3.57	21.31	2.22	0.002*
Дигомогамаліноленова	20:3	0.45	0.35	0.54	0.45	0.91	0.51	0.003*
Арахідонова	20:4	8.67	3.62	7.60	1.25	7.85	2.45	0.09
Докозадієнова	22:2	0.40	0.22	0.32	0.15	0.73	0.48	0.003**

Ейкозатриєнова	20:2	1.29	1.01	1.18	0.76	1.86	1.35	0.06
Сума ПНЖК омега-6		35.09	4.98	35.13	3.41	32.65	4.82	0.06

*- достовірна різниця між 1-ю та 3-ю групами;

** - достовірна різниця між 1-ю та 2-ю групами;

***- достовірна різниця між 2-ю та 3-ю групами;

При аналізі показників концентрації жирних кислот слід звернути увагу на те, що в сироватці крові дітей відмічено достовірно низький рівень омега-3 жирних кислот та насичення омега-6 ПНЖК в усіх групах дітей.

Дані розподілу окремих класів жирних кислот відображені на рисунку 6.1.

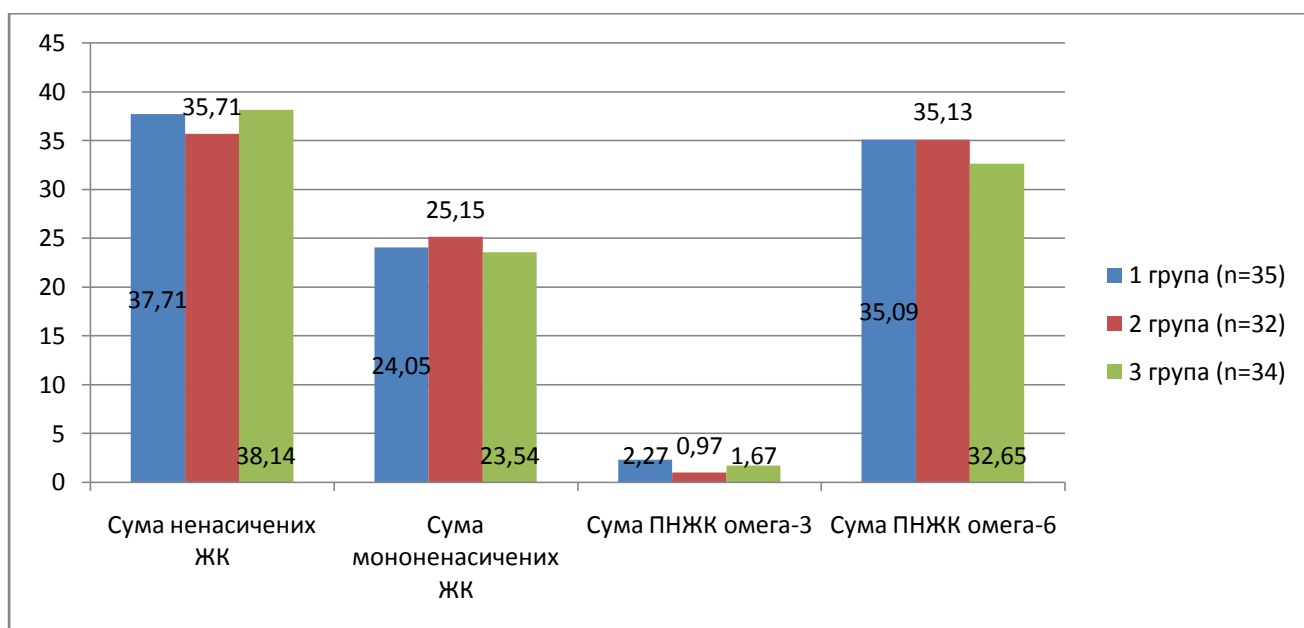


Рис.6.1 Розподіл окремих класів жирних кислот у дітей з РАС досліджуваних груп

На рисунку 6.1 наочно відображені показники концентрації основних класів жирних кислот згідно якого найбільша частка припадає на насичені жирні кислоти, серед яких основним представником, є пальмітинова кислота та мононенасичені (переважно олеїнова) жирні кислоти. Отримані показники є типовими, оскільки дані жирні кислоти є основними енергетичним субстратом в організмі.

Співвідношення концентрацій поліненасичених жирних кислот викликає більшу увагу, оскільки багато міжнародних досліджень стверджують про

дисбаланс в даному сегменті ліпідного профілю у дітей з РАС [176,177]. Проте аналіз рівня ПНЖК у дітей з РАС та епілептиформними змінами та когнітивною дезінтеграцією раніше не проводився. Для оцінки балансу омега-3/омега-6 ПНЖК було враховано рівні есенціальних жирних кислот – лінолевої та ліноленової та їх основних метаболітів. Результати співставлення наведені на рис. 6.2 та рис. 6.3.

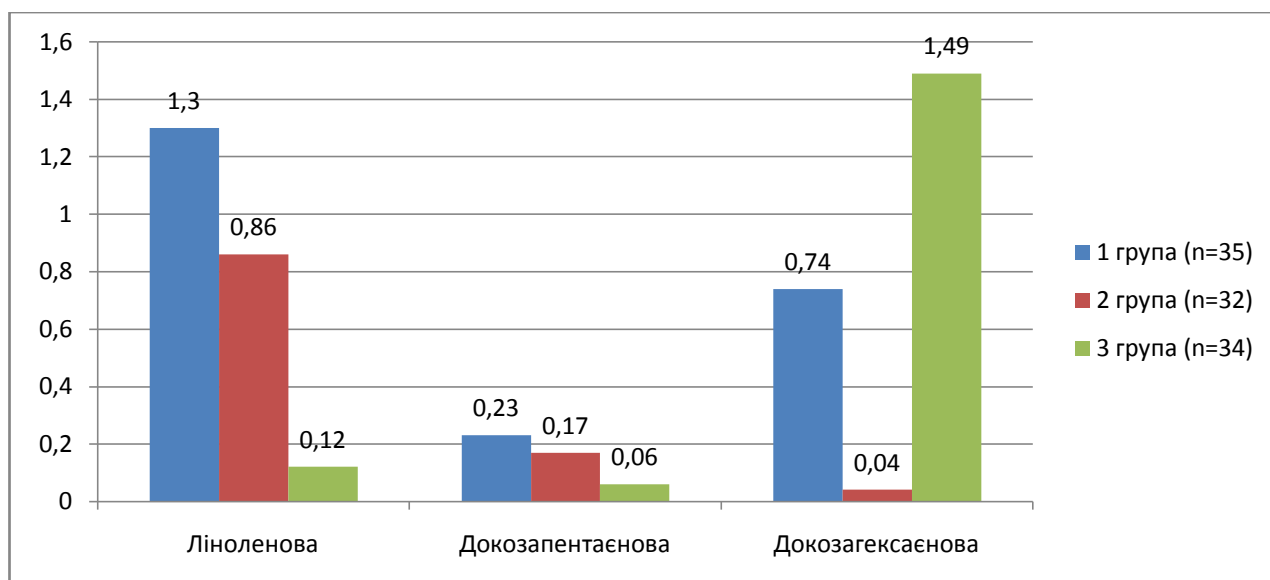


Рис.6.2. Співвідношення концентрацій основних омега-3-поліненасичених жирних кислот у дітей з ЕЕ та РАС досліджуваних груп

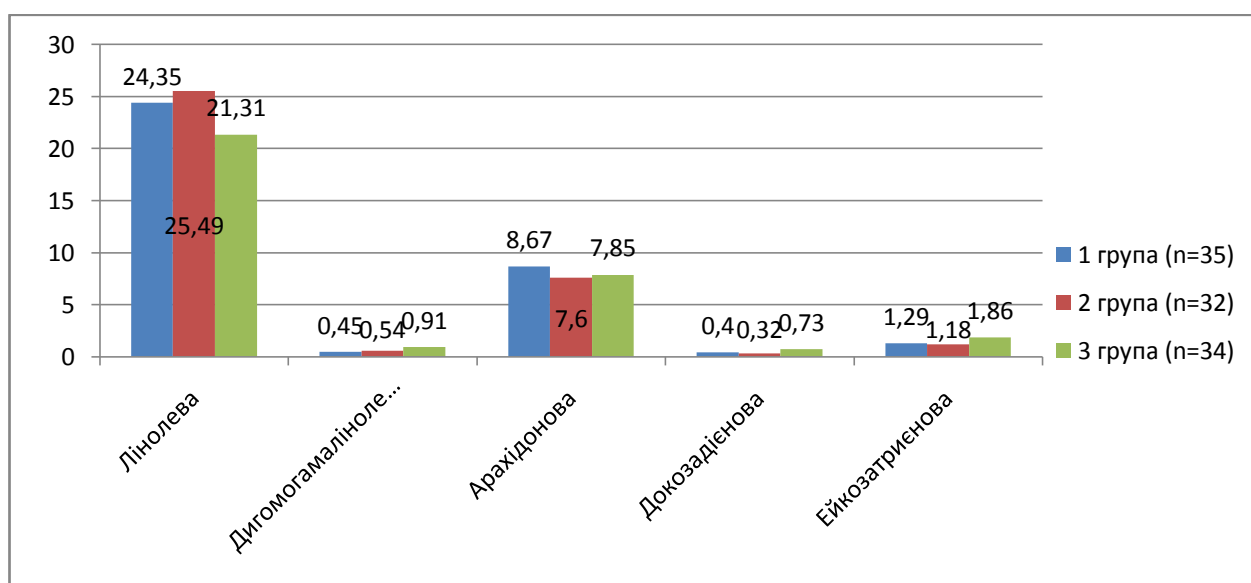


Рис. 6.3. Співвідношення концентрацій основних омега-6-поліненасичених жирних кислот у дітей зЕЕ та РАС досліджуваних груп

При оцінці показників концентрації основних метаболітів есенціальних жирних кислот має місце дисбаланс за рахунок дефіциту есенціальної ліноленової кислоти та її метаболіту докозапентаєнової кислоти особливо в дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ (група-2) ($p < 0,01$). Також слід звернути увагу на різке зростання в дітей 3-ї групи рівня докозагексаєнової кислоти, що може бути наслідком руйнування клітинної мембрани внаслідок руйнівної генералізованої епілептиформної активності та епілептичних нападів. Серед омега-6 жирних кислот виявлено високий вміст есенціальної лінолевої кислоти та її метаболіту – арахідонової кислоти, що і зумовлює сумарний надлишок даної групи ПНЖК, більш виражений в 1-й та 2-й групах.

Для оцінки дисбалансу основних поліненасичених жирних кислот також використовують сумарне співвідношення омега-6/омега-3 жирних кислот та співвідношення основних метаболітів есенціальних жирних кислот – докозагексаєнової та арахідонової кислот. Показники співвідношення АК/ДГК та омега-6/омега-3 наведені на рис. 6.4

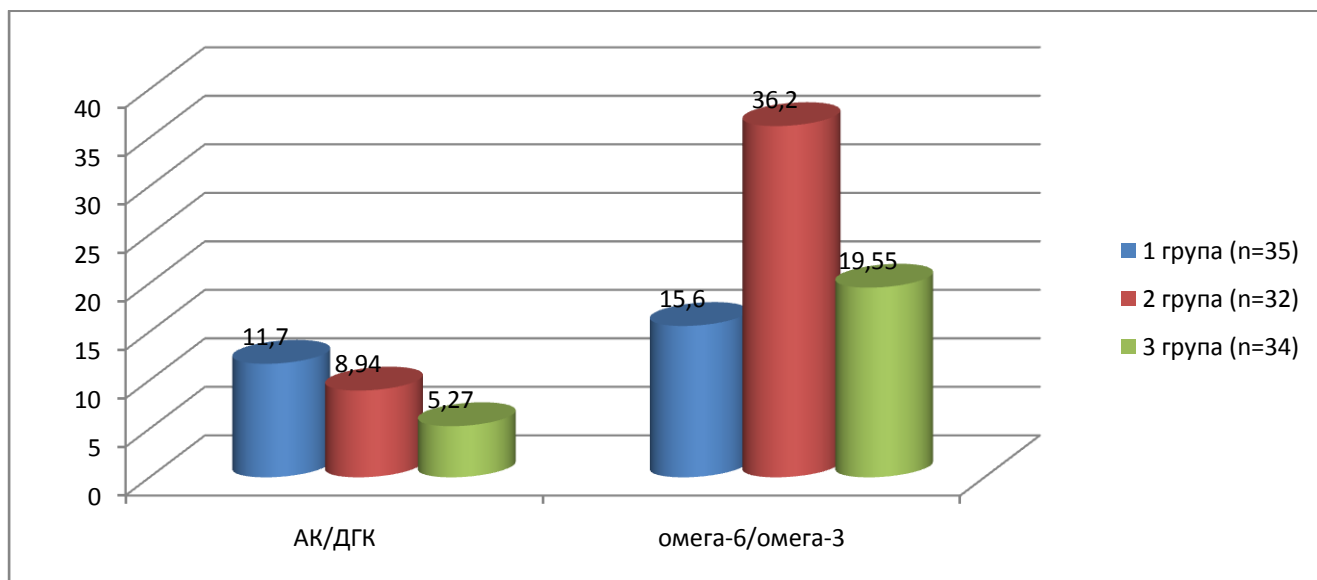


Рис.6.4. Співвідношення АК/ДГК та омега-6/омега-3у дітей з ЕЕ та РАС досліджуваних груп.

Зокрема, співвідношення омега-6/омега-3 в дітей з 1-ї групи становило 15,6 у дітей 2-ї групи 36,2, а у 3-й групі - 19,5 ($p < 0,002$). Відношення основних метаболітів АК/ДГК в 1-й становило 11,7, у 2-й групі 8,94, у 3-й групі – 5,27

($p < 0,05$). В подібному дослідженні Parletta et al. виявлено, що співвідношення омега-6/омега-3 становило 14,66 у дітей з РАС та 7,79 у контрольній групі ($p < 0,0001$) [174]. В дослідженні Tostes et al. співвідношення АК/ДГК становило 4,5 в групі дітей з РАС та 2,4 у контрольній ($p < 0,001$) [175]. Подібні дані отримані в роботі Mostafaetal. показник АК/ДГК становив 4,8 в групі дітей з РАС та 2,5 у контрольній групі ($p < 0,01$) [176]. В нормі співвідношення омега-6/омега-3 при аналізі літературних джерел становить 4:1, максимальне допустиме значення 9:1. Отримані дані можуть свідчити про надлишок як основних поліненасичених омега-6 жирних кислот так і їх метаболітів та дефіцит омега-3 ПНЖК в обох групах.

Тобто, в залежності від важкості клінічного перебігу РАС та даних ЕЕГ у дітей відмічено різну ступінь дисбалансу ПНЖК. Найвищі показники співвідношення АК/ДГК були виявлені у дітей третьої групи. Отримані дані можуть свідчити про високу активність прозапальних медіаторів та структурні порушення клітинної мембрани, ймовірно як наслідок тривалого епілептогенезу та функціонування іонних каналів, які вбудовані в ліпідному бішарі.

Для оцінки дисбалансу поліненасичених омега-3/6 жирних кислот було використано застосування індексу не насиченості жирних кислот. ІНН жирних кислот або індекс подвійних зв'язків вважається інтегральним показником, який відображує насиченість клітинної мембрани омега-3 та омега-6 ПНЖК. Він може відображати рідинність клітинної мембрани. Використовуються для дослідження кардіоміоцитів при хронічних захворюваннях серця. В неврології, а зокрема при епілептичних енцефалопатіях та РАС індекс не насиченості жирних кислот буде розраховано вперше. Індекс ненасиченості жирних (ІНН) кислот розраховується як сумарна еквівалентна концентрація ненасичених жирних кислот відносно подвійних зв'язків за формулою:

$$\text{ІНН} = \frac{\sum P_j \cdot n}{100}$$

де, P_j - концентрація ненасичених жирних кислот (%), n - кількість подвійних зв'язків.

На нашу думку у дітей з РАС при виявленні дисбалансу поліненасичених жирних кислот за рахунок дефіциту омега-3 ПНЖК та надлишку омега-6 ПНЖК можна проводити оцінку функціонального стану клітинної мембрани, а саме її рідинності, за допомогою ІНН.

При проведенні оцінки індексу ненасиченості (ІНН)отримані результати відображають нижчий рівень ІНН у дітей третьої групи в яких є прояви РАС та епілептичні напади порівняно з іншими групами($p < 0,05$, $r = 0,99$).

Наведені результати на рисунку 6.5.

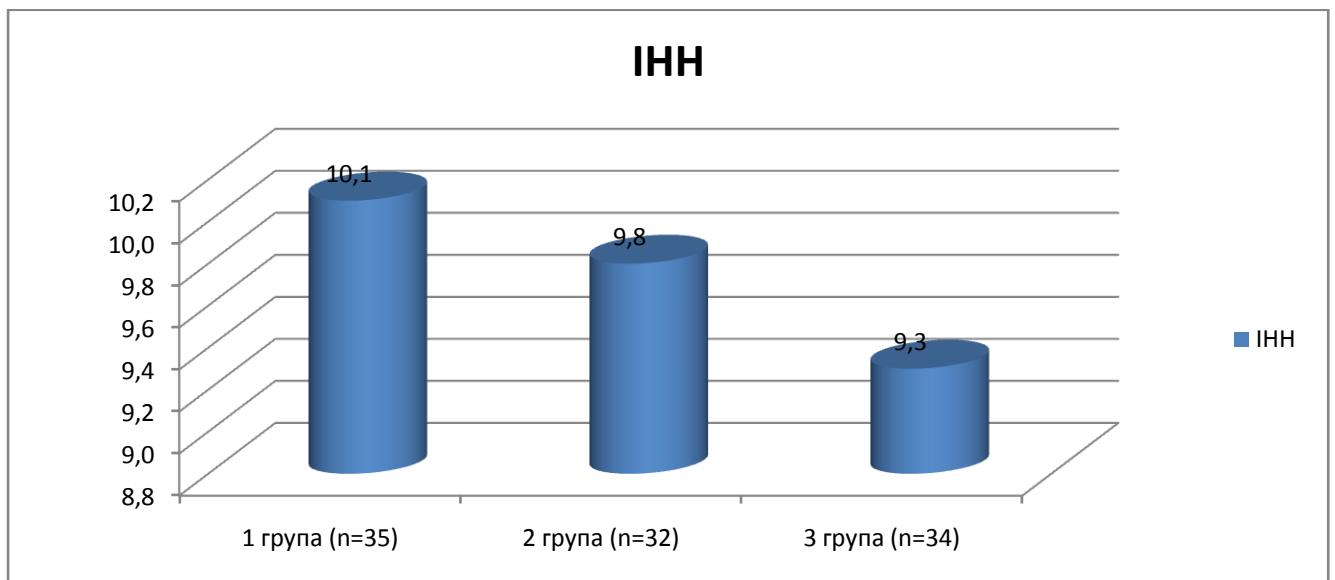


Рис. 6.5. Порівняння індексу ненасиченості жирних кислот у групах дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектру.

Отримані результати ІНН відображають зменшену рідинність біологічної мембрани у дітей з РАС та епілептичними нападами, що може бути в основі патологічного функціонування іонних каналів, функція яких порушується при «затвердінні» клітинної мембрани.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ

При дослідженні виявлено дисбаланс в рівні есенціальних ПНЖК за рахунок дефіциту есенціальної ліноленової кислоти та її метаболіту докозапентаєнової кислоти особливо в дітей з РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ (група-2) ($p < 0,01$). Серед омега-6 жирних кислот виявлено високий вміст есенціальної лінолевої кислоти та її метаболіту – арахідонової кислоти, що і зумовлює сумарний надлишок даної групи ПНЖК, більш виражений в 1-й та 2-й групах.

Зокрема, співвідношення омега-6/омега-3 в дітей з 1-ї групи становило 15,6, у дітей 2-ї групи – 36,2, а у 3-й групі – 19,5 ($p < 0,002$). Відношення основних метаболітів АК/ДГК в 1-й становило 11,7, у 2-й групі – 8,94, у 3-й групі – 5,27 ($p < 0,05$).

В нормі співвідношення омега-6/омега-3 при аналізі літературних джерел становить 4:1, максимальне допустиме значення 9:1. Отримані дані можуть свідчити про надлишок як основних поліненасичених омега-6 жирних кислот так і їх метаболітів та дефіцит омега-3 ПНЖК в обох групах.

Вперше в діагностиці епілептичних енцефалопатій з РАС було розроблено механізм оцінки індексу ненасиченості (ІНН) жирних кислот. ІНН жирних кислот або індекс подвійних зв'язків вважається інтегральним показником який відображує насиченість клітинної мембрани омега-3 та омега-6 ПНЖК. Він може відображати рідинність клітинної мембрани.

При проведенні оцінки індексу ненасиченості (ІНН) отримані результати відображають нижчий рівень ІНН у дітей третьої групи в яких є прояви РАС та епілептичні напади порівняно з іншими групами ($p < 0,05$).

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. (2022). Особливості обміну омега-3/омега-6 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2 (90): 31-38. DOI:10.15574/PP.2022.90.31

РОЗДІЛ 7

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ З РОЗЛАДОМ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ У ДІТЕЙ

В сучасному світі, коли відмічено стрімке зростання частоти РАС у дітей різних вікових та соціо-етнічних груп нерозкритою є проблема етіології, над вирішенням якої ведуться роботи багатьох науковців. Окрім етіологічного фактору важлими є і процес діагностики та проведення диференційного діагнозу, оскільки під діагнозом РАС може ховатися гетерогенна група патологічних станів, що призводять до порушення розвитку та діяльності головного мозку у дітей раннього віку. В раньому віці актуальність зумовлена фактором часу, оскільки несвоєчасно встановлений або хибний діагноз може призвести до неповоротного регресу навиків та грубої інвалідизації дитини. На противагу цьому вчасно встановлений вірний діагноз та негайна терапія і реабілітаційні заходи дають можливість до соціально-побутової адаптації, засвоєння шкільних навиків та уникнення формування важкої інвалідності у дитини, як наслідок значного погіршення якості життя пацієнтів та їх родин.

Вкрай важливо для лікаря який оглядає дитину зі скаргами на порушення розвитку бути обізнаним стосовно тих станів, що можуть ховатися під так званою «парасолею РАС». Перш за все необхідно особливу увагу надати безпосередньому спостереженню за поведінкою дитини, візуальною оцінкою поведінки та соціального взаємозв'язку з батьками та оточуючими, як клінічними проявів захворювання. Важливо звертати увагу на можливі пароксизмальні стани, які лікар може об'єктивно зафіксувати та правильно інтерпретувати. Спеціаліст, який проводить огляд, має бути налаштований на виявлення прихованих нерозпізнаних епілептичних нападів, які можуть протікати у вигляді кліпань повіками, рухів очима, міоклонічній мимічній мускулатури, короткочасних абсансів. Важлива інформація може бути отримана при наявності відеозапису поведінки дитини з РАС, а також зафіксованих батьками пароксизмальних станів (при їх наявності).

Важливо, щоб фахівець в галузі педіатрії був насторожений стосовно того факту, що у багатьох випадках епілептичні пароксизми у дітей з РАС мають субклінічний перебіг і батьки не розуміють, що це є пароксизмальні стани. Можливі ситуації, коли епілептичні припадки можуть бути розцінені як стереотипні рухи, епізоди застигання або фіксації на предметі («задумування»), вегетативні або психомоторні збудження і тому подібне. Особливу увагу слід звернути на процес сну, засинання та просинання, оскільки відомий факт деривації сну або входження в сон як провокуючий фактор епілептогенезу. Складними для діагностики можуть бути пароксизмальні стани під час нічного сну, які часто можуть бути єдиним видом нападів у дитини і для виявлення цих станів необхідне активне збірвання анамнезу з цільовими запитаннями. А саме, необхідно розпитувати батьків про наявність у дитини незвичної рухової активності час сну, епізоди вставання з ліжка, неспокою, автоматизми, вокалізми, нічні жахи. Необхідно розпитати про можливі епізоди втрати або сплутаності свідомості, раптові порушення поведінки, наприклад агресії або самоагресії, вегетативні реакції. Потрібно отримати детальну розповідь про кожну зміну у стані та поведінці дитини, які можуть бути ключем до розпізнавання епілептичних нападів. Саме детальний збір анамнезу та клінічний огляд дитини дозволяють запідозрити наявність епілептичних пароксизмів та своєчасно спрямувати її на необхідне діагностичне обстеження. Важливо пам'ятати, що епілептичні напади або епілептиформна активність без клінічних припадків у дітей раннього віку можуть призводити до регресу розвитку з формуванням симптомів РАС і відсутність вчасної діагностики приводить до втрати важливого часу для адекватного лікування пацієнта.

При огляді дітей з РАС окрім настороги стосовно ЕЕ необхідно пам'ятати про орфанні або так звані «раритетні» захворювання. У даній категорії пацієнтів досить часто може встановлюватись хибний діагноз, як наприклад РАС, коли не звертати на сукупність певних дизморфічних симптомів, що є проявом генетичного захворювання і потребують додаткового до обстеження. Орфанні захворювання є

надзвичайно рідкісними в популяції, а клінічні прояви можуть «маскуватися» під загальновідомі нозології проте при неправильно встановленому діагнозі і відсутності медико-генетичного до обстеження втрачається час і зберігається в сім'ї ризик повторного народження дитини з подібним захворюванням.

Особливу увагу хотілося б звернути на дітей раннього віку, тобто до 3-х років. Дана категорія дітей має велику перспективу корекції при вчасно-встановленому діагнозі та призначенні правильного лікування, зокрема проти судомних препаратів, відповідно до результатів досліджень. В клінічному огляді дітей до 1 року як правило не сформовані класичні прояви РАС, але може бути знижений зоровий контакт, відсутність емоційної реакції на обличчя батьків, аномальний плач (неадекватний ситуації або занадто тихий), відсутність інтересу до іграшок, затримка етапів домовного розвитку та дрібної моторики, відсутність спільної уваги з дорослим, порушення формування жестів, надмірний інтерес до окремих деталей предметів. Особливо слід звертати увагу і бути настороженим коли батьки дитини раннього віку скаржаться на регрес певних навиків, що в більшості випадків в етіології має епілептиформний регрес. І саме, вчасно встановлений діагноз дозволяє не допустити формування незворотніх наслідків.

В сучасних умовах доступним є проведення відео-ЕЕГ-моніторингу, якому необхідно віддавати перевагу у дітей з РАС. Оскільки, завдяки цілеспрямованому клінічному спостереженню та проведенню денного і нічного відео-ЕЕГ моніторингу сну вдається діагностувати епілептиформу активність, що проявляється у судомних та безсудомних пароксизмальних станах та клінічних проявах РАС, що виникають на першому році життя і призводять до регресу комунікативних та когнітивних функцій на другому та третьому роках життя. На сьогодні встановлена роль епілептичних нападів, а також субклінічної (безсудомної) епілептичної активності, як домінуючого «пускового механізму» розвитку захворювання у дітей раннього віку. Що однією важливою умовою в процесі проведення ЕЕГ дослідження у дітей з РАС є обізнаність нейрофізіолога стосовно особливостей ЕЕГ-картинки у дітей з ЕЕ та клінічними проявами РАС,

що можуть відрізнятися від класичних епілептиформних патернів. Наприклад, виявлено, що для дітей з РАС характерними є електрофізіологічні зміни коркової ритміки у вигляді фокальної епілептиформної активності та наявності локального уповільнення ритму у лобних відведеннях лівої півкулі та тім'яно-скроневих відділах правої півкулі мозку у дітей з епілептичними нападами та без них. Або, EEG-патерн, що носить назву доброякісний епілептиформний патерн дитинства (ДЕПД), який може виявлятися у здорових дітей при проведенні EEG дослідження, у дітей з РАС носить патогенетичний характер в структурі епілептичної енцефалопатії.

Окрім оцінки функціонального стану головного мозку за допомогою EEG дослідження важливо оцінити структурні особливості головного мозку. Найбільш обгрунтованою є саме така послідовність, спочатку EEG, а потім МРТ дослідження, оскільки завдяки даним EEG моніторингу у дітей з епілептичними енцефалопатіями є можливим виявлення епілептогенного вогнища, на яке в наступному етапі МРТ дослідження слід звернути особливу увагу. Метод МРТ дозволяє у багатьох випадках виявити такі етіологічні фактори порушення розвитку дитини як вроджені коркові мальформації, ураження білої речовини, кістозні ураження паренхіми мозку, порушення розвитку мозочка, мозолистого тіла, базальних ядер, гамартоми тощо.

Застосування МРТ головного мозку у дітей з епілептичними енцефалопатіями та РАС дозволяє в певного відсотка хворих встановити конкретний етіопатологічний діагноз (наприклад вроджена вада розвитку ЦНС, факоматоз, тощо). Крім того сучасні методи МРТ діагностики, такі як МР-спектроскопія та МР-трактографія дозволяє оцінювати метаболічні процеси і головному мозку на стан провідників, що є важливим для прогнозу розвитку мовних навиків. Відсутність структурних змін на МРТ не зупиняє спеціаліста в пошуку етіологічного фактору розвитку епілептичної енцефалопатії з РАС а переводить на наступний етап, а саме проведення медико-генетичного дослідження.

В сучасних умовах фахівець озброєний не тільки оцінкою хромосомного набору пацієнта з епілептичною енцефалопатією та РАС, що є не малоінформативним методом оскільки дозволяє виявити такі стани як X-ламка хромосома, трисомія 21 хромосоми, XXX – синдром, делеційні, інверсійні та дуплікаційні синдроми, що в клінічних проявах мають епілептичні піроксизми, епілептиформні зміни на ЕЕГ та регрес або відставання в розвитку з РАС. Окрім класичних методів медико-генетичного дослідження в широкий вжиток вводяться таргетні дослідження методом секвенування наступної генерації (NGS) коли використовуються діагностичні панелі або дослідження повного геному – повногеномне секвенування (WES). Важливо пам'ятати про нейрометаболічні синдроми, що можуть проявлятися як епілептичні енцефалопатії з РАС і в своїй основі мати порушення обміну речовин, наприклад, порушення фолатного циклу. Детальний діагностичний маршрут пацієнта представлений на рисунку 4.1.

Наведений діагностичний маршрут пацієнта розроблений на основі спостереження за дітьми з епілептичними енцефалопатіями та РАС у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лукянової НАМН України» протягом 2017 – 2021 років. Дослідження рекомендовано проводити саме в такій послідовності для послідовності діагностичних процесів та уникнення зайвих досліджень. Зокрема враховується момент наступності, коли одне дослідження є підґрунтям для призначення наступного. Наприклад спочатку рекомендується проводити клінічний огляд пацієнта, потім ЕЕГ-моніторинг, після цього МРТ дослідження і на основі отриманих даних можна прийняти рішення стосовно вибору таргетно-панельного генетичного дослідження чи повно-екзомного секвенування. Як відомо повно-екзомне секвенування є більш дорого вартісне проте в ньому більше охоплення генетичного матеріалу і може бути менш прицільне прочитуванням певних мутацій.

I – етап –Клініко-анамнестичний

- Детальний збір скарг
- Активний збір анамнезу
- Спостереження за дитиною

II- етап – Клінінчий

- Оцінка соматичного статусу
- Оцінка метаболічного статусу
- Оцінка неврологічного статусу

III-етап –Психолого-педагогічний

- Консультація логопеда та психолога
- Використання діагностичних опитувальників СНАТ, М-СНАТ

IV- етап - Інструментально – лабораторний

- Проведення ЕЕГ-моніторингу
- МРТ- дослідження (спектроскопія – трактографія)
- Лабораторні методи дослідження

V – етап – медико –генетичний

- Консультація медичного генетика
- Дослідження каріотипу
- Дослідження метаболізму амінокислот та ацилкарнітинів (ТМС)
- Панельне таргетне секвенування (NGS)
- Повоногеномне секвенування (WES) та ін.

VI – етап – терапевтичний

Рис.7.1. Клінінчий маршрут пацієнта з ЕЕ та РАС.

Отримані дані дослідження дали можливість встановити, що в основі розвитку розладів аутистичного спектру може лежати епілептиформна активність з судомними або без судомними варіантами. Зокрема було сформульовано критерію визначення ЕЕ з без судомними або нерозпізнаними пакроксизмами, коли батьки або медичні працівники не виявляють епілептичні випадки. Завдяки даним дослідження рекомендується диференційно підходити до тактики діагностично-терапевтичних заходів у дітей з РАС і не згруповувати всіх дітей з подібною симптоматикою в когорті РАС.

Спираючись на дані проведеного дослідження встановлено, що в основі розвитку епілептиформної активності в головному мозку може бути порушення балансу гамма-аміномасляної кислоти. Враховуючи даний фактор важливо в лікуванні пацієнтам з епілептичними енцефалопатіями вчасно поряд з проти епілептичними препаратами призначати препарати ГАМК для кращої корекції порушень розвитку.

Отримані результати дослідження рівня омега-3 жирних кислот виявили різкий дефіцит омега-3 та надлишок омега поліненасичених жирних кислот. Завдяки цим даним рекомендується проводити на ранніх етапах розвитку дітей профілактику шляхом призначення препаратів омега-3 поліненасичених жирних кислот.

Визначено інформативну цінність оцінки індексу ненасиченості жирних кислот в неврології та нейропедіатрії як інтегрального показника, що може відображати родинність клітинних мембран, зокрема і нервової системи. Оцінка даного показника може бути врахована для комбінованої терапії проти судомними препаратами з додаванням комплексів омега-3, оскільки покращують функціонування іонних каналів клітинної мембрани при генетично-детермінованих каналопатіях (SCN1A, KCNQ5 та ін..) та сприяють біодоступності проти епілептичних препаратів. Алгоритм диференційної діагностики дітей з проявами РАС наведений на рисунку 7.2



Рис. 7.2 Алгоритм диференційної діагностики дітей з проявами РАС

Даний алгоритм розроблений для практичної допомоги спеціалісту педіатричного профілю при проведенні диференційного діагнозу у дитини з симптомами РАС. Завдяки використанню алгоритму у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями вдалося

провести диференційну діагностику РАС з іншими захворюваннями у 121 дитини віком від 2-х до 6-ти років протягом 2019-2021 років. Завдяки цьому було виділено 101 дитину яка відповідала клінічним критеріям дослідження та 20 дітей у яких були відмічені структурні зміни методом МРТ дослідження і вони не були включені в дослідження. В подальшому відповідно до алгоритму діти були розподіленні відповідно до клінічних проявів та даних інструментального обстеження на три групи, а саме: 1-ша - 35 дітей з клінічними проявами РАС але без епілептичних нападів та епілептиформних змін на ЕЕГ; 2-га - 32 дитини з когнітивною дезінтеграцією, тобто, клінічними проявами РАС у яких батьки та медичні працівники не відмічали або відмічали одноразово в анамнезі епілептичних нападів, але з епілептиформними змінами на ЕЕГ; 3-тя - 34 дитини з клінічними проявами РАС, у якої були відмічені батьками або медичними працівниками епілептичні напади та епілептиформними змінами на ЕЕГ. У 20 з 101 дитини було проведено генетичне дослідження методом NGS. Як результат у 17 з 20 дітей були виявлені специфічні генетичні мутації. Генетичне дослідження не проводилося усім дітям внаслідок його коштовності і направлялися тільки діти які підпадали під критерії: ранній дебют (до 3-х річного віку), дизморфічні риси або резистентний перебіг епілептичної енцефалопатії.

Завдяки застосуванню даного клінічного маршруту пацієнта та алгоритму діагностики вдалося у 20 дітей (16,5 %) знайти структурні зміни головного мозку які призводили до затримки розвитку, формуванню епілептичного синдрому та розладів аутистичного спектру. У 35 (28,9%) дітей вдалося встановити діагноз клінічно ізольованого розладу аутистичного спектру без супутніх проявів. Після проведеного дослідження моніторингу нічного ЕЕГ сну у 8 (22,9%) дітей з 35 було виявлено епілептиформні зміни на ЕЕГ і вони були віднесені до 2-ї групи. В усіх 32 дітей другої групи були виявлені РАС та епілептиформні зміни на ЕЕГ, що дозволило встановити діагноз когнітивна дезінтеграція та розпочати ранню корекцію з реабілітацією. Була виділена третя група з 34 дітей у яких було виявлено регрес розвитку, часті резистентні випадки та епілептиформні зміни на

ЕЕГ. В 16 (47%) дітей даної категорії було проведено генетичне тестування. Також генетичне тестування методом NGS було проведено у 4 дітей 1-ї групи, де були виявлені зміни на ЕЕГ при проведенні ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну. В результаті генетичного дослідження виявлена мутація SHANK3 у дитини з ідіоматичним РАС та різного роду мутації у 16 дітей з епілептичними енцефалопатіями. Результати специфічності встановлення діагнозу наведені в таблиці 4.1

Таблиця 7.1

Розподіл дітей зі скаргами на РАС та встановленими етіологічним чинником захворювання, абс.ч. (%)

Специфічні діагнози	Діти з клінічними проявами РАС, n=121		
	Ідіопатичний РАС (n=35)	Когнітивна дезінтеграція (n=32)	Епілептична енцефалопатія з РАС (n=34)
Структурні зміни на МРТ	2 (1,7)	5 (4,13)	13 (7,69)
Епілептиформні зміни на ЕЕГ	8 (6,6)	32 (26,4)	34 (28,9)
Генетичний синдром	0	0	7(5,9)
Специфічні генетичні мутації	1 (0,83)	0	9(7,4)
Чутливість методу (Se) 53,97%			
Специфічність методу (Sp) 68,57 %			
Загальна точність 59,18 %			

Використовуючи даний алгоритм диференційної діагностики найвищий показник встановлення етіологічного діагнозу (85%) був у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектру серед яких 47% носять генетичну етіологію. Серед встановлених генетичних діагнозів виявлені такі синдроми як Ретта, Дравве, Ангельмана, що мають клінічні прояви РАС.

Таким чином, за умов використання запропонованого діагностичного алгоритму, у значному відсотку випадків нам вдалося запідозрити і в подальшому діагностувати специфічні етіологічні фактори, які проявлялися симптомами РАС у дітей проте в своєму етіопатогенезі мали епілептогенні та генетичні фактори. Встановлення вірного діагнозу дозволило своєчасно призначити необхідну терапію.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ

Завдяки застосуванню розробленого в ході дослідження клінічного маршруту пацієнта та алгоритму диференційної діагностики вдалося у 20 дітей (16,5 %) знайти структурні зміни головного мозку, які призводили до затримки розвитку, формуванню епілептичного синдрому та розладів аутистичного спектру. Лише у 35 (28,9%) дітей вдалося встановити діагноз ідіопатичного розладу аутистичного спектру без визначених етіологічних факторів та супутніх проявів. Після проведеного дослідження моніторингу нічного ЕЕГ сну у 8 (22,9%) дітей з відсутніми змінами на рутинній ЕЕГ було виявлено епілептиформні зміни під час проведення ЕЕГ-моніторингу і вони були віднесені до 2-ї групи. В усіх 32 дітей другої групи були виявлені РАС та епілептиформні зміни на ЕЕГ, що дозволило встановити діагноз когнітивна дезінтеграція та розпочати ранню корекцію з реабілітацією. Була виділена третя група з 34 дітей у яких було виявлено регрес розвитку, часті резистентні випадки та епілептиформні зміни на ЕЕГ. В 16 (47%) дітей даної категорії дітей було проведено генетичне тестування.

Використовуючи алгоритм диференційної діагностики було можливим встановлення етіологічного фактору. Найвищий показник встановлення етіологічного діагнозу (85%) був у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектру серед яких 47% носять генетичну етіологію. Серед встановлених генетичних діагнозів виявлені такі синдроми як Ретта, Дравве, Ангельмана, що мають клінічні прояви РАС.

Таким чином, за умов використання запропонованого клінічного маршруту та діагностичного алгоритму, у значному відсотку випадків нам вдалося запідозрити і в подальшому діагностувати специфічні етіологічні фактори, які проявлялися симптомами РАС у дітей проте в своєму етіопатогенезі мали епілептогенні та генетичні фактори. Встановлення вірного діагнозу дозволило своєчасно призначити необхідну терапію.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

Kyrylova L., Miroshnykov A., Yuzva A. (2021) Clinical and Genetic Aspects of Speech Development Disorders Associated with Epileptic Encephalopathies and Autism Spectrum Disorders in Children. *Pediatrics. Eastern Europe*, 9(3), 456-468. DOI: 10.34883/PI.2021.9.3.013

АнтипкінЮ.Г., КириловаЛ.Г., МірошниковО.О., ЮзваО.О., ДоленкоО.О., БерегелаО.В. (2021). Проблемні питання орфанних захворювань нервової системи у дітей. *Журнал НАМН України*. 27(2):140-148. DOI:10.37621/JNAMSU-2021-2-8

Kyrylova L., Miroshnykov A., Yuzva A (2020). Epileptic Encephalopathies in Children with Autistic Spectrum Disorders: from Molecular Genetic Diagnostics to Target Therapy. *"Psychiatry psychotherapy and clinical psychology*, 2(12), 249-259. DOI 10.34883/PI.2021.12.2.006

ВИСНОВКИ

1. Провівши аналітичний огляд літератури ми можемо свідчити, що проблема діагностики епілептичних енцефалопатій, що мають клінічні прояви розладів аутистичного спектру є надзвичайно актуальною. Досліджено, що під «маскою або парасолею» РАС можуть бути заховані різноманітні патологічні стани, а інколи і раритетні (орфанні) захворювання. Таким чином залишається відкритим питання пошуку етіології, патогенетичних чинників, диференційного діагнозу ЕЕ з РАС у дітей.

2. В результаті дослідження з допомогою рейтингової шкали діагностики аутизму CARS встановлено, що у 82,9% дітей з клінічними проявами розладів аутистичного спектру, але без епілептичних нападів та епілептиформних змін на ЕЕГ та у 87,5% дітей з клінічними проявами розладів аутистичного спектру у яких батьки та медичні працівники не відмічали або відмічали одноразово в анамнезі епілептичні напади, але з епілептиформними змінами на ЕЕГ переважав перебіг розладів аутистичного спектру легкого або середнього ступеня тяжкості. Натомість, у 67,6% дітей з клінічними проявами розладів аутистичного спектру, епілептичними випадками та епілептиформними змінами на ЕЕГ переважав тяжкий перебіг РАС ($p < 0.05$). В дітей з епілептиформними змінами на ЕЕГ та епілептичними нападами характерний регресивний варіант перебігу розладів аутистичного спектру з проявами агресії та моторними порушеннями (82,3%). Серед дітей з ЕЕ та тяжким перебігом розладів аутистичного спектру (35,7 %) під час неврологічного огляду дітей встановлена достовірно вища частота виявлення відхилень у неврологічному статусі порівняно дітьми з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектру середньої тяжкості (19,0 %) ($p < 0,05$). Протягом життя у досліджуваних групах епілептичні напади спостерігалися у 41,9 % дітей з клінічними проявами розладів аутистичного спектру. Вперше, завдяки цілеспрямованому клінічному спостереженню та проведенню нічного відео-ЕЕГ-моніторингу під час сну, була

акцентована увага на судомних та безсудомних пароксизмальних станах, які виникають на першому році життя і можуть призводити до регресу комунікативних та когнітивних функцій на другому та третьому роках життя.

3. В дослідженні з допомогою проведення стандартного ЕЕГ дослідження було встановлено у 88,5% дітей з клінічними проявами розладів аутистичного спектру без епілептичних нападів «умовноепілептиформні» або «функціональні» зміни біоелектричної активності головного мозку, які були описані як: фокальна повільнохвильова активність; вогнищеві спайки; гострі хвилі; високо амплітудні дельта хвилі; локальне вповільнення. Після проведення нічного відео-ЕЕГ моніторингу встановлено, що вищенаведені зміни під час сну у 25,8% дітей модифікувались в чіткі епілептиформні патерни($p<0,05$). З допомогою ЕЕГ-моніторингу були встановлені локалізаційні особливості епілептиформної активності у дітей вибраних груп, а саме у 46,8% дітей з наявністю епілептичних нападів та розладами аутистичного спектру суттєво переважала фронто-центрально локалізація епілептиформної активності. У дітей з клінічними проявами розладів аутистичного спектру без епілептичних нападів ми відмітили два домінантних епілептогенних вогнища, перше у 22,8% в лобно-центральних відведеннях, а друге в 32,3% у скронево-тім'яних відведеннях. При порівнянні першої та другої груп було помічене суттєвепереважання кількості випадків з локалізацією епілептогенного вогнища в скронево-тім'яних відведеннях у дітей першої групи в яких не було діагностовано моторних нападів ($p<0,05$). Вперше показана роль субклінічної (безсудомної) епілептичної активності у вигляді фокальної епілептиформної активності та наявності локального уповільнення ритму у лобних відведеннях лівої півкулі татім'яно-скроневиx відділах правої півкулі мозку, як ЕЕГ проявів ЕЕ з симптоматикою розладів аутистичного спектру у дітей раннього віку.

4. Провівши дослідження концентрації ГАМК плазми крові у дітей встановлено достовірно нищий на 29,2% середній показник у 3-ї групи $-(17,8 \pm 2,3)$ мкг/мл порівняно з 1-ю групою $(25,14 \pm 7,05)$ мкг/мл. Тобто виявлено, що

концентрація ГАМК в плазмі крові дітей що мали клінічні епілептичні напади або епілептиформну активність на ЕЕГ була нижчою ніж у дітей з РАС без епілептичних нападів та епілептиформних змін на ЕЕГ ($p < 0,001$). Таким чином, результати досліджень свідчать про статистично достовірне зменшення концентрації ГАМК в плазмі крові виключно тих дітей епілептичними енцефалопатіями та РАС, що мають епілептичні напади або епілептиформні зміни на ЕЕГ.

5. При аналізі показників концентрації жирних кислот встановлено, що в сироватці крові всіх досліджуваних дітей достовірно низький рівень омега-3 жирних кислот та перенасичення омега-6 ПНЖК. Встановлений дисбаланс есенціальних поліненасичених жирних кислот за рахунок дефіциту есенціальної ліноленової кислоти та її метаболіту докозапентаєнової кислоти особливо в дітей з розладами аутистичного спектру та епілептиформними змінами на ЕЕГ ($p < 0,01$). Встановлено співвідношення омега-6/омега-3 в дітей з 1-ї групи становило 15,6 у дітей 2-ї групи 36,2, а у 3-й групі - 19,5 ($p < 0,002$). Відношення основних метаболітів АК/ДГК в 1-й становило 11,7, у 2-й групі 8,94, у 3-й групі - 5,27 ($p < 0,05$). В нормі співвідношення омега-6/омега-3 при аналізі літературних джерел становить 4:1, максимальне допустиме значення 9:1. Отримані дані можуть свідчити про надлишок як основних поліненасичених омега-6 жирних кислот так і їх метаболітів та дефіцит омега-3 ПНЖК в обох групах. Вперше в діагностиці епілептичних енцефалопатій з клінічними проявами розладів аутистичного спектру було розроблено механізм оцінки індексу ненасиченості (ІНН) жирних кислот. ІНН жирних кислот або індекс подвійних зв'язків вважається інтегральним показником який відображує насиченість клітинної мембрани омега-3 та омега-6 ПНЖК. Він може відображати рідинність клітинної мембрани. Отримані результати відображають нижчий рівень ІНН у дітей в яких є прояви РАС та епілептичні напади порівняно з іншими групами ($p < 0,05$).

6. На основі проведеного дослідження було розроблено клінічний маршрут пацієнта та алгоритм диференційної діагностики, завдяки якому вдалося у (37,2%)

дітей з клінічними проявами розладів аутистичного спектру прийти до висновку, що в основі захворювання є ЕЕ та призначити етіотропну терапію. Найвищий показник встановлення етіологічного діагнозу (52,3%) був у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектру серед яких (47%) носять генетичну етіологію. Серед встановлених генетичних діагнозів виявлені такі синдроми як Ретта, Дравве, Ангельмана, що мають клінічні прояви РАС. Таким чином, за умов використання запропонованого клінічного маршруту та діагностичного алгоритму, у значному відсотку випадків нам вдалося запідозрити і в подальшому діагностувати специфічні етіологічні фактори, в яких клінічні прояви наявні у вигляді симптомів РАС проте в своєму етіопатогенезі мали епілептогенні та генетичні фактори. Встановлення вірного діагнозу дозволило своєчасно призначити необхідну терапію.

НАУКОВА НОВИЗНА

Вперше показана роль субклінічної (безсудомної) епілептичної активності у вигляді фокальної епілептиформної активності та наявності локального уповільнення ритму у лобних відведеннях лівої півкулі та тім'яно-скроневих відділах правої півкулі мозку, як ЕЕГ проявів ЕЕ з симптоматикою розладів аутистичного спектру у дітей раннього віку

Вперше, завдяки цілеспрямованому клінічному спостереженню та проведенню нічного відео-ЕЕГ-моніторингу, була акцентована увага на судомних та безсудомних пароксизмальних станах, які виникають на першому році життя і можуть призводити до регресу комунікативних та когнітивних функцій на другому та третьому роках життя

Вперше визначено інформативну цінність оцінки індексу не насиченості жирних кислот в неврології та нейропедіатрії як інтегрального показника, що може відображати рідинність клітинних мембран, зокрема нейронів

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропоновано дітям з розладами аутистичного спектру, навіть без скарг на епілептичні напади, на першому етапі проводити стандартне ЕЕГ дослідження (30 хв.) з обов'язковим ЕЕГ моніторингом нічного сну

2. Запропоновано впровадження клінічного маршруту пацієнта та алгоритму діагностики епілептичних енцефалопатій з розладами аутистичного спектру, що сприяє ранньому початку лікування, зменшенню інвалідизації та покращення соціальної адаптації хворої дитини

3. Рекомендовано на основі проведеного дослідження (визначення концентрації гамма-аміномасляної кислоти та омега-3/омега-6 поліненасичених жирних кислот) призначати препарати з вмістом ГАМК та омега-3 в комплексній терапії дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектру

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. NationalAcademyofSciences, US, 2015
2. www.cdc.gov/ncbddd/autism/addm-community-report/documents/addm-community-report-2020-h.pdf
3. www.cdc.gov/ncbddd/autism/documents/comm-report-autism-full-report.pdf
4. www.researchgate.net/publication/265510449_Epidemiology_of_Autism_Spectrum_Disorder
5. J. Steenweg-de Graaff et al. (2016). Maternal Fatty Acid Status During Pregnancy and Child Autistic Traits: The Generation R Study. *Am J Epidemiol*, 183(9):792-9. doi: 10.1093/aje/kwv263. Epub 2016 Apr 6
6. Bell J.G. et al. (2010). The fatty acid compositions of erythrocyte and plasma polar lipids in children with autism, developmental delay or typically developing controls and the effect of fish oil intake. *Br J Nutr.*, 103(8):1160-7. doi: 10.1017/S0007114509992881. Epub 2009 Dec 9.
7. Кириллова Л. Г. та ін. (2015). Синдром ХХУУ як приклад поєднання метаболічної епілептичної енцефалопатії та розладу аутистичного спектра з генетичною детермінацією *Міжнародний неврологічний журнал*, 2, с. 153-159.
8. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
9. Havdahl KA, et al. (2017). The influence of parental concern on the utility of autism diagnostic instruments. *Autism Res.*, 10(10):1672-1686. doi: 10.1002/aur.1817. Epub 2017 Jun 22.
10. Frank MC Besag. (2018). Epilepsy in patients with autism: link, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14: 1-10. DOI: 10.2147/NDT.S120509

11. Amiet C. et al. (2008). Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 64(7):577-582. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.030.
12. Danielsson S., Gillberg IC. et al. (2005). Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia*, 46:918-923. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.57504.x.
13. ElAchar CM. and Spence SJ. (2015). Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 47:183-190. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.12.022.
14. Кирилова Л. Г., Ткачук Л. І., та ін. (2016). Діагностика когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектру у дітей раннього віку. *PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA*, 2(66):106-111. doi: 10.15574/PP.2016.66.106
15. Fisher R.S. et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 51(4): 522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
16. Tuchman R, Hirtz D, Mamounas LA. (2013). NINDS epilepsy and autism spectrum disorders workshop report. *Neurology*, 81(18):1630-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f482.
17. Jeste SS., Tuchman R. (2015). Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: Two Sides of the Same Coin? *J Child Neurol*, 30(14): 1963–1971. doi: 10.1177/0883073815601501.
18. ElAchar CM. and Spence SJ. (2015). Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 47:183-190. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.12.022.
19. R.A. Shellhaas, C.J. Wusthoff, T.N. Tsuchida, et al. (2017). Profile of neonatal epilepsies characteristics of a prospective US cohort. *Neurology*, 89: 893-899. doi: 10.1212/WNL.0000000000004284.

20. Kim HL., Donnely JH., et al. (2006). Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in tertiary care center. *Epilepsia*, 47:394-398. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00434.x.
21. Samuel J, Jose M, Nandini VS, Thomas SV. (2017) Epileptiform discharges in EEG and seizure risk in adolescent children of women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 74:73-75. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.06.022.
22. Baird G. et al. (2006). Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol.*, 48:604-608. doi: 10.1017/S0012162206001265
23. Kanemura H, Sano F, Tando T, Sugita K, Aihara M. (2013). Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *Eur J Paediatr Neurol* 17(3):232–237. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.10.002.
24. Reynolds C, King MD, Gorman KM. (2020). The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.*, 24:117-122. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.016.
25. Кирилова Л. Г., Мірошников О. О., Юзва О. О. (2020). Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 1). *Міжнародний неврологічний журнал*, 16 (4), 37-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.16.4.2020.207348>.
26. Кирилова Л. Г., Мірошников О. О., Юзва О. О. (2020). Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 2). *Міжнародний неврологічний журнал*, 16 (5), 48-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.16.5.2020.209252>
27. Антипкін Ю. Г., Кирилова Л. Г., Юзва О. О., Мірошников О. О. (2019). Проблема розладів аутистичного спектру в дітей з позиції дитячого невролога: безперервний процес пізнання складної дитини. *Журнал національної академії медичних наук України*, 25(2), с. 188-196
28. A.T. Berg, S.Bercovic, MJBrodie, et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on

Classification and Terminology. 2005-2009. *Epilepsia* 51: 676-685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x

29. I.E. Scheffer, S. Bercovic, G. Capovilla et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 58: 512-521. doi: 10.1111/epi.13709.

30. William D. Graf, Geoffery Miller, Leon G. Epstein, Isabelle Rapin. (2017). The autism “epidemic”. *Neurology*, 14:88-96. doi: 10.1212/WNL.0000000000003791.

31. Baio J. et al. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, US, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 67(6):1-23. doi: 10.15585/mmwr.ss6904a1.

32. Christensen D.L. et al. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, US, 2012. *MMWR Surveill Summ.*, 65(13):1-23. doi: 10.15585/mmwr.ss6706a1.

33. www.statista.com/statistics/676354/autism-rate-among-children-select-countries-worldwide/

34. Loomes, R., Hull, L., and Mandy, W. P. L. (2017). What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 56, 466–474. doi: 10.1016/j.jaac.2017. 03.013

35. Rare Diseases UK. Key Statistics from the RDUK Report ‘Experiences of Rare Diseases: An Insight from Patients and Families’. Available at: <http://raredisease.org.uk/index.htm>

36. Engel PA, et al. (2013). Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians. *Journal of Rare Disorders* 2013: Vol. 1, Issue 2.

37. EURORDIS. The Voice of 12,000 Patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe. Available at: <http://www.eurordis>.

38. Марценковський І.А., Марценковська І.І. (2018) Розлади аутистичного спектра: фактори ризику, особливості діагностики й терапії. Міжнародний неврологічний журнал. №4 (98)
39. Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 червня 2015 р. № 341
40. Early Signs of Autism. Hanen.org. (2017). Available from: <http://www.hanen.org/helpful-info/articles/early-signs-of-autism.aspx>
41. Watson L, Crais E. (2017) Translating Between Research and Practice in Serving Infants at Risk for ASD. American Speech-Language-Hearing Association: Perspectives on Language Learning and Education.20(1):4-13.
42. Susan L. Hyman, Susan E. Levy, Scott M. Myers. (2020) COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS; Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics* January 2020; 145 (1): e20193447. 10.1542/peds.2019-3447
43. <https://phc.org.ua/news/lyudi-doschu-khto-voni-abo-scho-vi-znaete-pro-autizm>
44. Martha Herbert. (2006) Autism: A brain disorder or disorder that affect the brain. *NeuroToxicology*. 7248126334(6)
45. Woodbury-Smith, M., and Scherer, S. W. (2018). Progress in the genetics of autism spectrum disorder. *Dev. Med. Child Neurol*. 60, 445–451. doi: 10.1111/dmcn.13717
46. Lai, M.-C., Lombardo, M. V., and Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *Lancet* 383,896–910. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61539-1
47. Practice Parameter: Screening and diagnosis of autism, American Academy of Pediatrics website. (2013) Available from

[http://pediatrics.aappublications.org/site/aappolicy/misc/Screening_and_diagnosis_of_a
utism.xhtml](http://pediatrics.aappublications.org/site/aappolicy/misc/Screening_and_diagnosis_of_autism.xhtml)

48. Veness C, Prior M, et al. (2014) Predicting autism diagnosis by 7 years of age using parent report of infant social communication skills. *J Paediatr Child Health*. 50(9):693-700. doi: 10.1111/jpc.12614. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24909517

49. Autism Differential Diagnoses [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2017 [cited 30 April 2017]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/912781-differential>

50. Greenberg DM, Warrier V, Allison C, Baron-Cohen S. (2018) Testing the Empathizing-Systemizing theory of sex differences and the Extreme Male Brain theory of autism in half a million people. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Nov 27;115(48):12152-12157. doi: 10.1073/pnas.1811032115. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30420503; PMCID: PMC6275492.

51. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text Revision (Fifth ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.2013

52. Zeldovich, L. (2018). The Evolution of ‘Autism’ as a Diagnosis, Explained. Available at: <https://www.spectrumnews.org/news/evolution-autism-diagnosis-explained/>(accessed December 4, 2018).

53. <http://www.researchautism.net/autism-issues/conditions-related-to-autism>

54. Lyall K. et al. (2017). The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017 Mar 20;38:81-102.

55. Siu M.T. (2017) Epigenetics of Autism Spectrum Disorder. *Adv Exp Med Biol*. 978:63-90.

56. Waye MMY, Cheng HY. (2018) Genetics and epigenetics of autism: A Review. *PsychiatryClinNeurosci*. 2018 Apr;72(4):228-244.

57. ElsabbaghM, DivanG, Yun-JooKohY*etal.*.(2012)Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*. 2012;5(3):160–79

58. Robertson CE, Ratai EM, Kanwisher N. (2016) Reduced GABAergic Action in the Autistic Brain. *Curr Biol.* 26(1):80-5. doi: 10.1016/j.cub.2015.11.019.
59. Pozdnyakova N, Krisanova N, Dudarenko M, Vavers E, Zvejniece L, Dambrova M, Borisova T. (2020). Inhibition of sigma-1 receptors substantially modulates GABA and glutamate transport in presynaptic nerve terminals. *Exp Neurol.* 333:113434. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113434..
60. Jain NB, Luz J, Higgins LD, et al.(2017) The Diagnostic Accuracy of Special Tests for Rotator Cuff Tear: The ROW Cohort Study. *Am J Phys Med Rehabil.* 96(3):176-183. doi: 10.1097/PHM.0000000000000566. PMID: 27386812; PMCID: PMC5218987.
61. Веселовский Н. С., Федулова С.А., Костюк П.Г. Біофізика одиничного синапсу. – Київ: Наукова думка. – 2004. – 117 с.
62. Tremblay S, Rogasch NC, Premoli I, et al. (2019) Clinical utility and prospective of TMS-EEG. *Clin Neurophysiol.* 130(5):802-844. doi: 10.1016/j.clinph.2019.01.001. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30772238. Menkes J.H., Sarnat H.B., Maria B.L. *Child Neurology, 7th Edition Lippincott Williams & Wilkins.* - 2006. - 1156 p.
63. David R.B., Bodeinsteiner J.B., Mandelbaum D.E. (2009) *Clinical pediatric neurology.* - Demos Medical Publishing. - New York. - 622 p.
64. Olsen R.W., Macdonald R.L. (2015) GABA A receptor complex structure and function. In: *Glutamate and GABA Receptors and Transporters; Structure, Function and Pharmacology*, Egebjerg J., Schousboe A. and Krosgaard Larsen P, eds. London: Taylor and Francis – P. 202-235.
65. Schousboe A., Kanner B. (2002) GABA transporters: Functional and pharmacological properties. In: *Glutamate and GABA Receptors and Transporters; Structure, 94. Function and Pharmacology*, Egebjerg J., Schousboe A. and Krosgaard Larsen P, eds. London: Taylor and Francis – P. 337- 349.
66. Watanabe M., Maemura K., Kanbara K. Et al. (2002) GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs // *Int. Rev. Cytol.* – Vol. 213. – P. 1–47.

67. Li K., Xu E. (2008) The role and the mechanism of gamma-aminobutyric acid during central nervous system development // *Neurosci Bull.* – 2008. – Vol. 24 (3). – P. 195–200.
68. Maejima H, Inoue T, Takamatsu Y. (2019) Therapeutic exercise accompanied by neuronal modulation to enhance neurotrophic factors in the brain with central nervous system disorders. *Physical Therapy Research.* ;22(1):38-43. DOI: 10.1298/ptr.r0004. PMID: 31289711; PMCID: PMC6599810.
69. Yuan F, Zhou J, Xu L, Jia W, Chun L, Xu XZS, Liu J. (2019) GABA receptors differentially regulate life span and health span in *C. elegans* through distinct downstream mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol*;317(5):C953-C963. doi: 10.1152/ajpcell.00072.2019. PMID: 31433690; PMCID: PMC6879881..
70. R.C. Wykes, G. Liganani. (2018) Gene therapy and editing: novel potential treatments for neuronal channelopathies. *Neuropharmacology*, 132, 108-117.
71. E. Hudry, L.H. Vandenberghe, A.A.V. (2019) Therapeutic, Gene transfer to the nervous system: a clinical reality. *Neuron*, 101 (5), 839-862.
72. S.L. Ginn, A.K. Amaya et al. (2018) Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: an update, *J Gene Med.* 20 (5) - 3015
73. A. Snowball, E. Chabrol, et al. (2019) Epilepsy gene therapy using an engineered potassium channel. *J. Neuroscience.* 39 (16), 3159-3169.
74. S. Ingusci, G. Verlengia et al. (2019) Gene therapy tools for brain diseases. *Frontiers Pharmacology.* 10, 724.
75. I.E. Scheffer, J. Liao. *European Journal of Paediatric Neurology.* 24 (2020) p 11-14.
76. Striano P, Minassian BA. (2020) From Genetic Testing to Precision Medicine in Epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2020 Apr;17(2):609-615. doi: 10.1007/s13311-020-00835-4.
77. M. Wolf, K.M. Johannesen, U.B.S. Hedrich, et al. (2017) Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain* 140. 1316-1336

78. S. Weckhuysen, S. Mandelstam, A. Suls, et al. (2012) KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of neonatal epileptic encephalopathy. *Ann. Neurology*. 81 p. 15-25.
79. S.A. Mullen, G.L. Carvill, S. Bellows, et al. (2013) Copy number variants are frequent in genetic generalized epilepsy with intellectual disability. *Neurology* 81. 2013. P. 1507-1514.
80. Rylaarsdam Lauren, Guemez-Gamboa Alicia. (2019) *Front. Cell. Neurosci. Sec. Cellular Neuropathology Volume 13*-<https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385>.
81. N. Rich, T.J. Hofman, M. Anderson et al. (2014) Familial recurrence of autism spectrum disorder^evaluating genetic and environmental contributions. *Am. J. Psychiatry* 171, p. 1206-1213.
82. Persico, A. M., D'Agruma, L., Maiorano, N., Totaro, A., Militerni, R., Bravaccio, C., et al. (2021). Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Mol. Psychiatry* 6, 150–159. doi: 10.1038/sj.mp.400085
83. Carney, R. M., Wolpert, C. M., Ravan, S. A., Shahbazian, M., Ashley-Koch, A., Cuccaro, M. L., et al. (2013). Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatr. Neurol.* 28, 205–211. doi: 10.1016/s0887-8994(02)00624-0
84. Gill PS, Clothier JL, Veerapandiyam A. et al. (2021) Molecular Dysregulation in Autism Spectrum Disorder. *J Pers Med.* Aug 27;11(9):848. doi: 10.3390/jpm11090848.
85. Artuso, R., Papa, F. T., Grillo, E., Mucciolo, M., et al. (2011). Investigation of modifier genes within copy number variations in Rett syndrome. *J. Hum. Genet.* 56, 508–515. doi: 10.1038/jhg.2011.50
86. Stern, D., Cho, M. T., Chikarmane, R., Willaert, R., Retterer, K., Kendall, F., et al. (2017). Association of the missense variant p.Arg203Trp in PACS1 as a cause of intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet.* 101, 100–108. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.05.005
87. Woodbury-Smith, M., and Scherer, S. W. (2018). Progress in the genetics of autism spectrum disorder. *Dev. Med. Child Neurol.* 60, 445–451. doi: 10.1111/dmcn.13717

88. De Rubeis, S., He, X., Goldberg, A. P., Poultney, C. S., Samocha, K., Cicek, A. E., et al. (2014). Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 515, 209–215. doi: 10.1038/nature13772
89. Giovedì, S., Corradi, A., Fassio, A., and Benfenati, F. (2014). Involvement of synaptic genes in the pathogenesis of autism spectrum disorders: the case of synapsins. *Front. Pediatr.* 2:94. doi: 10.3389/fped.2014.00094
90. Stessman, H. A. F., Xiong, B., Coe, B. P., Wang, T., Hoekzema, K., Fencikova, M., et al. (2017). Targeted sequencing identifies 91 neurodevelopmental disorder risk genes with autism and developmental disability biases. *Nat. Genet.* 49,515–526. doi: 10.1038/ng.3792
91. Schmunk, G., and Gargus, J. J. (2013). Channelopathy pathogenesis in autism spectrum disorders. *Front. Genet.* 4:222. doi: 10.3389/fgene.2013.00222
92. Long S, Zhou H, Li S, Wang T, Ma Y, Li C, et al. (2019) The Clinical and Genetic Features of Co-occurring Epilepsy and Autism Spectrum Disorder in Chinese Children. *Front Neurol.*10:505. doi: 10.3389/fneur.2019.00505
93. Pinto D., Delaby E., et al. (2014) Convergence of genes and cellular pathway dysregulated in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet.* 2014 May 1;94(5):677-694.
94. Olson H., Shen Y., et al. (2014) Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol.* 75(6):943-958.
95. Duffney, L. J., Valdez, P., Tremblay, M. W., et al. (2018). Epigenetics and autism spectrum disorder: a report of an autism case with mutation in H1 linker histone HIST1H1E and literature review. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 177, 426–433. doi: 10.1002/ajmg.b.32631
96. Casanova EL, Sharp JL, Chakraborty H, Sumi NS, Casanova MF. (2016) Genes with high penetrance for syndromic and non-syndromic autism typically function within the nucleus and regulate gene expression. *Mol Autism.* Mar 15;7:18. doi: 10.1186/s13229-016-0082-z.

97. Wong, C. C. Y., Meaburn, E. L., Ronald, A., Price, T. S., Jeffries, A. R., Schalkwyk, L. C., et al. (2014). Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Mol. Psychiatry* 19, 495–503. doi: 10.1038/mp.2013.41
98. De Rubeis, S., He, X., Goldberg, A. P., Poultney, C. S., Samocha, K., Cicek, A. E., et al. (2014). Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 515, 209–215. doi: 10.1038/nature13772
99. Liu, Z., Li, X., Zhang, J.-T., Cai, Y.-J., Cheng, T.-L., Cheng, C., et al. (2016). Autism-like behaviours and germline transmission in transgenic monkeys overexpressing MeCP2. *Nature* 530, 98–102. doi: 10.1038/nature16533
100. Karimi, P., Kamali, E., Mousavi, S. M., and Karahmadi, M. (2017). Environmental factors influencing the risk of autism. *J. Res. Med. Sci.* 22:27. doi: 10.4103/1735-1995.200272
101. Modabbernia, A., Velthorst, E., and Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol. Autism* 8:13. doi: 10.1186/s13229-017-0121-4
102. Bölte, S., Girdler, S., and Marschik, P. B. (2019). The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell. Mol. Life Sci.* 76, 1275–1297. doi: 10.1007/s00018-018-2988-4
103. Kataoka, S., Takuma, K., Hara, Y., Maeda, Y., Ago, Y., and Matsuda, T. (2013). Autism-like behaviours with transient histone hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 16, 91–103. doi: 10.1017/S1461145711001714
104. Ko, H. M., Jin, Y., Park, H. H., Lee, J. H., Jung, S. H., Choi, S. Y., et al. (2018). Dual mechanisms for the regulation of brain-derived neurotrophic factor by valproic acid in neural progenitor cells. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 22, 679–688. doi: 10.4196/kjpp.2018.22.6.679

105. Lauren Rylaarsdam and Alicia Guemez-Gamboa. (2019) Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in cellular neuroscience*. doi: 10.3389/fncel.2019.00385
106. F. Indrio, S. Martini, R. Francavilla, L. Corvaglia et al. (2017) Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. *Front Pediatr*; 5: 178. doi: 10.3389/fped.2017.00178
107. A. A. Eshraghi, G. Liu, S. S. Kay, R. S. Eshraghi et al. (2018) Epigenetics and Autism Spectrum Disorder: Is There a Correlation? *Front Cell Neurosci*. 12: 78. doi: 10.3389/fncel.2018.00078
108. H. Mazahery, W. Stonehouse, M. Delshad, M. C. Kruger, et al. (2017) Relationship between Long Chain *n*-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 9(2): 155. doi: 10.3390/nu9020155
109. Chappus-McCendie H, Chevalier L, Roberge C, Plourde M. (2019) Omega-3 PUFA metabolism and brain modifications during aging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*., 94:109662. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109662.
110. Taha AY, Blanchard HC, Cheon Y, Ramadan et al. (2017) Dietary Linoleic Acid Lowering Reduces Lipopolysaccharide-Induced Increase in Brain Arachidonic Acid Metabolism. *Mol Neurobiol*.54(6):4303-4315. doi: 10.1007/s12035-016-9968-1.
111. Lawrence GD. (2010) *The fats of life: essential fatty acids in health and disease*. New Brunswick: Rutgers University Press;
112. Kitazawa M, Kubo Y, Nakajo K. (2014) The stoichiometry and biophysical properties of the Kv4 potassium channel complex with K⁺ channel-interacting protein (KChIP) subunits are variable, depending on the relative expression level. *J Biol Chem*. 289(25):17597-609. doi: 10.1074/jbc.M114.563452.
113. Guizy M, David M, et al (2009) Modulation of the atrial specific Kv1.5 channel by the *n*-3 polyunsaturated fatty acid, alpha-linolenic acid. *J Mol Cell Cardiol*; 44: 323–335.

114. Ameer A, Enroth S, Johansson A, *et al.* (2012). Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific Haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. *Am J Hum Genet* 90(5): 809–820
115. Yao M, Li J, Xie T, He T, Fang L, *et al.* (2015) Polymorphisms of rs174616 in the FADS1-FADS2 gene cluster is associated with a reduced risk of type 2 diabetes mellitus in northern Han Chinese people. *Diabetes Res Clin Pract.* 109(1):206-12. doi: 10.1016/j.diabres.2015.03.009.
116. A. P. Simopoulos. (2011). Evolutionary Aspects of Diet: The omega-6/omega-3 Ratio and the Brain. *Mol Neurobiol.* 2011 Oct;44(2):203-15. doi: 10.1007/s12035-010-8162-0.
117. D. Majou. (2018). Evolution of the Human Brain: the key roles of DHA (omega-3 fatty acid) and $\Delta 6$ -desaturase gene. *OCL* 2018, 25(4),doi.org/10.1051/ocl/2017059
118. Glaser C, Lattka E, Rzehak P, Steer C, Koletzko C. (2011). Genetic variation in polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential relevance for human development and health. *Matern Child Nutr Suppl* 2: 27–40
119. Silvia S. Antollini and Francisco J. Barrantes. (2016). Fatty Acid Regulation of Voltage- and Ligand-Gated Ion Channel Function. *Front Physiol.* 7: 573. doi: 10.3389/fphys.2016.00573
120. X. Yan *et al.* (2011). Effects of fatty acid unsaturation numbers on membrane fluidity and α -secretase-dependent amyloid precursor protein processing. *Neurochem Int.* 58(3): 321–329
121. V. Pappa, K. Seydel, S. Gupta, *et al.* (2015) Lipid metabolites of the phospholipase A₂ pathway and inflammatory cytokines are associated with brain volume in paediatric cerebral malaria. *Malaria Journal* volume 14, Article number: 513.
122. H. Qasem, L. Al-Ayadhi, H. Al Dera, and Afaf El-Ansary. (2017) Increase of cytosolic phospholipase A₂ as hydrolytic enzyme of phospholipids and autism cognitive, social and sensory dysfunction severity. *Lipids Health Dis.*, 16: 117. doi: 10.1186/s12944-016-0391-4

123. Bell JG, Miller D, MacDonald DJ, MacKinlay EE et al. (2010) The fatty acid compositions of erythrocyte and plasma polar lipids in children with autism, developmental delay or typically developing controls and the effect of fish oil intake. *Br J Nutr.* 2010 Apr;103(8):1160-7. doi: 10.1017/S0007114509992881.
124. Rossignol DA, Frye RE. (2014) Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Front Physiol.*, 5:150. doi: 10.3389/fphys.2014.00150.
125. Hashimoto M, Katakura M, Tanabe Y, et al. (2015) n-3 fatty acids effectively improve the reference memory-related learning ability associated with increased brain docosahexaenoic acid-derived docosanoids in aged rats. *Biochim Biophys Acta*., 851(2):203-9. doi: 10.1016/j.bbaliip.2014.10.009.
126. A. L. Brigida, S. Schultz, M. Cascone, et al. (2017) Endocannabinoid Signal Dysregulation in Autism Spectrum Disorders: A Correlation Link between Inflammatory State and Neuro-Immune Alterations. *Int J Mol Sci.* 18(7): 1425. doi: 10.3390/ijms18071425
127. Tonhajzerova I., Ondrejka I., Mestanik M., et al. (2015). Inflammatory activity in autism spectrum disorder. *Adv. Exp. Med. Biol.* 861:93–98.
128. Pagkalos J, Leonidou A, As-Sultany M, et al. (2012). Prostaglandin E(2) receptors as potential bone anabolic targets - selective EP4 receptor agonists. *Curr Mol Pharmacol.* 5(2):174-81. doi: 10.2174/1874467211205020174.
129. Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, Tsuchiya S, Sugimoto Y. (2015). Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim Biophys Acta.*, 1851(4):414-21. doi: 10.1016/j.bbaliip.2014.07.008..
130. S. Coghlan, J. Horder, B. Inkster et al. (2012). GABA System Dysfunction in Autism and Related Disorders: From Synapse to Symptoms. *Neurosci Biobehav Rev.*, 36(9): 2044–2055. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.005

131. Aoyama K. (2021). Glutathione in the Brain. *Int J Mol Sci.*, 22(9):5010. doi: 10.3390/ijms22095010. PMID: 34065042; PMCID: PMC8125908..
132. Kazuyuki Nakamura, Hirofumi Kodera, Tenpei Akita et al. (2013). De Novo Mutations in *GNAO1*, Encoding a $G\alpha_o$ Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet.*, 93(3): 496–505.
133. Patrick RP, Ames BN. (2015) Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J.*;29(6):2207-22. doi: 10.1096/fj.14-268342.
134. Gillberg C, Lundström S, Fernell E, Nilsson G, Neville B. (2017) Febrile Seizures and Epilepsy: Association With Autism and Other Neurodevelopmental Disorders in the Child and Adolescent Twin Study in Sweden. *Pediatr Neurol.*;74:80-86.e2. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.05.027.
135. Victor J. B. Huiskes, Remko S. Kuipers et al. (2009). Higher de novo synthesized fatty acids and lower ω 3- and ω 6- long-chain polyunsaturated fatty acids in umbilical vessels of women with preeclampsia and high fish intakes. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.*, 80:101-106
136. Ream MA, Lehwald L. (2018) Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Curr Neurol Neurosci Rep.*;18(8):48. doi: 10.1007/s11910-018-0862-2. PMID: 29907917..
137. Innis SM. (2008). Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain research.* 1237:35–43
138. Hoffman DR, Boettcher JA, Diersen-Schade DA. (2009). Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 81:151–158

139. He C, Qu X, Cui L, Wang J, Kang JX (2009). Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neuriteogenesis by docosahexaenoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*, p.106
140. Joseph. R. Hibbeln and Rachel V. Gow. (2014) Omega-3 Fatty Acid and Nutrient Deficits in Adverse Neurodevelopment and Childhood Behaviors. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 23(3): 555–590. doi: 10.1016/j.chc.2014.02.002
141. Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, Majchrzak SF, Rawlings RR. (2011). Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Am J Clin Nutr*. 93:950–962.
142. Rett BS, Whelan J. (2011). Increasing dietary linoleic acid does not increase tissue arachidonic acid content in adults consuming Western-type diets: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)* 8:36
143. Burks SR, Wright CL, McCarthy MM. (2007). Exploration of prostanoid receptor subtype regulating estradiol and prostaglandin E2 induction of spinophilin in developing preoptic area neurons. *Neuroscience.*, 146(3):1117–27
144. Jiang J, Ganesh T, Du Y, et al. (2010). Neuroprotection by selective allosteric potentiators of the EP2 prostaglandin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(5):2307–12.
145. Jonakait GM, Ni L. (2009). Prostaglandins compromise basal forebrain cholinergic neuron differentiation and survival: action at EP1/3 receptors results in AIF-induced death. *Brain Res.*, 1285:30–41
146. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*. 2008;31(3):137–45
147. Tamiji J., Crawford D.A. (2010). The neurobiology of lipid metabolism in autism spectrum disorders. *Neurosign.*, 18:98–112. doi: 10.1159/000323189
148. Evans T. (2009). Fishing for a WNT-PGE2 link: beta-catenin is caught in the stem cell network. *Cell Stem Cell.*, 4(4):280–2. doi: 10.1016/j.stem.2009.03.006.

149. Wong C, Li H, Crawford DA. (2011). The role of prostaglandin E2 signaling pathway in neuroectodermal stem cell function. Poster# 151.08/V6. Society for Neuroscience – Annual Meeting; Sunday, 13 Nov 2011; 2011. Washington, DC.
150. Sahores M, Salinas PC. (2011). Activity-mediated synapse formation a role for Wnt-Fz signaling. *CurrTop Dev Biol.* 2011;97:119–36. doi: 10.1016/B978-0-12-385975-4.00011-5.
151. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, et al. (2010). The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol.* 2010;119(6):755–70. doi: 10.1007/s00401-010-0655-4.
152. Yavin E, Himovichi E, Eilam R. (2009). Delayed cell migration in the developing rat brain following maternal omega 3 alpha linolenic acid dietary deficiency. *Neurosci.* 162:1011–1022. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.012.
153. Zhou M, Guo L, Li Y, Lu LH, Chang Y, Wang WP, Li X, Xu XR, Gao JZ. (2021). [Expression and Significance of Low-Density Lipoprotein-Related Receptors 5 and 6 in the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.*, 29(2):433-438. Chinese. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.02.020.
154. Gilbert SF. (2003) *Developmental biology*. 7th ed. Sunderland: Sinauer Associates;
155. Kamelska AM, Pietrzak-Fiećko R, Bryl K., (2012). Variation of the cholesterol content in breast milk during 10 days collection at early stages of lactation. *Acta Biochim Pol.* 59(2):, 243-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22540113>.
156. Gillberg C, Fernell E, Kočovská E, Minnis H, Bourgeron T, Thompson L, Allely CS. (2017). The role of cholesterol metabolism and various steroid abnormalities in autism spectrum disorders: A hypothesis paper. *Autism Res.*, 10(6):1022-1044. doi: 10.1002/aur.1777.

157. Tallberg T, Dabek J, et al. (2011). Lipidomics: the function of vital lipids in embryogenesis preventing autism spectrum disorders, treating sterile inflammatory diatheses with a lymphopoietic central nervous system component. *J lipids*. 2011. doi: 10.1155/2011/137175.
158. Sikora DM, Pettit-Kekel K, et al. (2006). The near universal presence of autism spectrum disorders in children with Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140:1511–8. doi: 10.1002/ajmg.a.31294
159. Esposito CM, Buoli M, Ciappolino V, Agostoni C, Brambilla P. (2021). The Role of Cholesterol and Fatty Acids in the Etiology and Diagnosis of Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.*, 22(7):3550. doi: 10.3390/ijms22073550.
160. Žigman T, Petković Ramadža D, Šimić G, Barić I. (2021). Inborn Errors of Metabolism Associated With Autism Spectrum Disorders: Approaches to Intervention. *Front Neurosci.* 15:673600. doi: 10.3389/fnins.2021.673600.
161. Ottolenghi S, Milano G, Cas MD, Findley TO, Paroni R, Corno AF. (2021). Can Erythropoietin Reduce Hypoxemic Neurological Damages in Neonates With Congenital Heart Defects? *Front Pharmacol.*, 12:770590. doi: 10.3389/fphar.2021.770590.
162. Chen P, Peng C, Lu f f J, et al (2003). Oxidative stress is responsible for deficient survival and dendritogenesis in Purkinje neurons from ataxia-telangiectasia mutated mutant mice. *J Neurosci.*, 23:11453–11460. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-36-11453.2003.
163. Yenkovyan K, Harutyunyan H, Harutyunyan A. (2018). A certain role of SOD/CAT imbalance in pathogenesis of autism spectrum disorders. *Free Radic Biol Med.*, 123:85–95. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.070.
164. Aoyama K. (2021). Glutathione in the Brain. *Int J Mol Sci.*, 22(9):5010. doi: 10.3390/ijms22095010. PMID: 34065042; PMCID: PMC8125908..
165. Alsaad AM, Al-Arifi MN, Maayah ZH, Attafi IM, Alanazi FE, Belali OM, Alhoshani A, Asiri YA, Korashy HM. (2019). Genotoxic impact of long-term cigarette and

waterpipe smoking on DNA damage and oxidative stress in healthy subjects. *Toxicol Mech Methods.*, 29(2):119-127. doi: 10.1080/15376516.2018.1528650.

166. James SJ, Rose S, Melnyk S, et al. (2009). Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism. *FASEB J.*, 23:374–383. doi: 10.1096/fj.08-128926

167. Rose S, Niyazov DM, Rossignol DA, Goldenthal M, Kahler SG, Frye RE. (2018). Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *Mol Diagn Ther.*, 22(5):571-593. doi: 10.1007/s40291-018-0352-x.

168. Naushad SM, Jain JM et al. (2013). Autistic children exhibit distinct plasma amino acid profile. *Indian J Biochem Biophys.*, 50(5):474-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772971>.

169. Pusceddu MM, Kelly P, Stanton C et al. (2016) N-3 Polyunsaturated Fatty Acids through the Lifespan: Implication for Psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol.*;19(12):pyw078. doi: 10.1093/ijnp/pyw078.

170. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, et al. (2010) Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Feb;67(2):146-54. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.192.

171. Politi P, Cena H, Comelli M, et al. (2008). Behavioral effects of omega-3 fatty acid supplementation in young adults with severe autism: an open label study. *Arch Med Res.*, 39(7):682–5. doi: 10.1016/j.arcmed.2008.06.005.

172. Kunio Yui, Mamiko Koshihara et al. (2011). Therapeutic effects of larger doses of arachidonic acid added to DHA on social impairment and its relation to alterations of polyunsaturated fatty acids in individuals with autism spectrum disorders. *Japanese journal of psychopharmacology*, 31(3):117-24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21800702>.

173. Glaser C, Lattka E, Rzehak P, Steer C, Koletzko C. (2011). Genetic variation in polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential relevance for human development and health. *Matern Child Nutr Suppl* 2: 27–40. doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00319.x.
174. Endakova, E.A., Novgorodtseva, T.P. and Svetashev, V.I. (2002). Modification of blood fatty acids composition in case of cardiovascular diseases. *Nursultan*, 296 c.
175. Parletta N., Niyonsenga T., Duff J. (2016). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid levels and correlations with symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder, autistic spectrum disorder and typically developing controls. *PLoS One.*, 11(5). Doi: 10.1371/journal.pone.0156432
176. Tostes M.H.F., Polonini H.C. et al. (2013) Fatty acid and phospholipase A plasma levels in children with autism. *Trends Psychiatry Psychoter.*, 35(1) – 76-80. doi: 10.1590/s2237-60892013000100009.
177. Mostafa G.A., Al-Ayadhi L.Y. (2015). Reduced levels of plasma polyunsaturated fatty acids and serum carnitine in autistic children: relation to gastrointestinal manifestations. *Behav Brain Funct.*, 11 (4), 14-48. Doi.org/10.1186/s12993-014-0048-2.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**Праці у яких викладено основні наукові результати дисертації**

1. Kyrylova L.G., Miroshnikov O.O., Yuzva O.O. (2022). Paroxysmal sleep disorders in children with epileptic encephalopathies and autism spectrum disorders. *Modern Pediatrics, Ukraine*, 5(125), 76-83. DOI:10.15574/SP.2022.125.76. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.
2. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. (2022). Особливості обміну омега-3/омега-6 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 2(90), 31-38. DOI: 10.15574/PP.2022.90.31. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.
3. Kyrylova L., Miroshnykov A., Yuzva A. (2021) Clinical and Genetic Aspects of Speech Development Disorders Associated with Epileptic Encephalopathies and Autism Spectrum Disorders in Children. *Pediatrics. Eastern Europe*, 9(3), 456-468. DOI: 10.34883/PI.2021.9.3.013. (ScopusQ4). Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.
4. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. (2021). Ранні інфантильні епілептичні енцефалопатії типів 1 та 2: огляд літератури та власне спостереження. *Міжнародний неврологічний журнал*, 17(4), 68-75. DOI: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.4.2021.237605>. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному

обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

5. Kyrylova L., Miroshnykov A., Yuzva A (2020). Epileptic Encephalopathies in Children with Autistic Spectrum Disorders: from Molecular Genetic Diagnostics to Target Therapy. "Psychiatry psychotherapy and clinical psychology, 2(12), 249-259. DOI 10.34883/PI.2021.12.2.006. (ScopusQ4). Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні та анкетуванні пацієнтів, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

6. Кирилова Л. Г., Мірошников О. О., Юзва О. О. (2020). Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 2). Міжнародний неврологічний журнал, 16 (5), 48-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.16.5.2020.209252>. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено статистичну обробку даних, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

7. Кирилова Л. Г., Мірошников О. О., Юзва О. О. (2020). Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 1). Міжнародний неврологічний журнал, 16 (4), 37-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.16.4.2020.207348>. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено статистичну обробку даних, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

8. Кирилова Л. Г., Мірошников О. О., Погребняк А. Б., Юзва О. О. (2019). Епілептичний міоклонус повік з абсансами (синдром Дживонса): огляд літератури й клінічне спостереження. Міжнародний неврологічний журнал, 4, 33-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.4.106.2019.174049>. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

9. Kyrylovs L.G. Myroschnikov A.A., Yuzva A.A. (2019). Optimization of Diagnostics of Autistic Spectrum Disorders in Young Children. Pediatrics. Eastern

Europe, 2,229-241.http://recipe.by/wp-content/uploads/woocommerce_uploads/2019/07/YE1_2_2019_Pediatricia.indd_.pdf (Scopus Q4). Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено статистичну обробку даних, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

10. Антипкін Ю. Г., Кирилова Л. Г., Юзва О. О., Мірошников О. О. (2019) Проблема розладів аутистичного спектру в дітей з позиції дитячого невролога: безперервний процес пізнання складної дитини. Журнал Національної академії медичних наук України, 25(2), 188-195.http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2019_25_2_10. Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному та ынструментальному обстеженні, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

11. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О., Радзіховська О.В.(2017). Синдром Кабукі як причина генетично детермінованої затримки психомоторного розвитку та розладів аутистичного спектра. Перинатология и педиатрия, 1, 103-108.http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2017_1_21 Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено клінічне спостереження, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

12. Кирилова Л.Г., Ткачук Л.І., Мірошников О.О., Юзва О.О., Цюбко О.І. (2017). Порухення метаболізму нейромедіаторів у дітей із розладами аутистичного спектра (огляд літератури та власні дані). Міжнародний неврологічний журнал, 4, 7-14. DOI: 10.22141/2224-0713.4.90.2017.107256 Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено статистичну обробку даних, узагальнено матеріал, підготовлено висновки та статтю.

13. Кирилова Л.Г. Мірошников О.О., Ткачук Л.І., Юзва О.О.(2017). Порухення мітохондріального обміну у дітей з розладами аутистичного спектра:

огляд літератури та власні дані. Современная педиатрия, 8,111-119.DOI: 10.15574/SP.2017.88.111.Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, проведено статистичну обробку даних, підготовлено висновки та статтю.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

14. АнтипкінЮ.Г., КириловаЛ.Г., МірошниковО.О., ЮзваО.О., ДоленкоО.О., БерегелаО.В. (2021). Проблемні питання органних захворювань нервової системи у дітей. Журнал НАМН України, 27(2), 140-148.<https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2021-2-8>.Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено збір даних та їх узагальнення, підготовлено висновки та статтю.

15.Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О.(2018). Нейрометаболічні порушення в патогенезі епілептичних енцефалопатій і розладів аутистичного спектра в дітей. Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського, 6(1), 55-62. http://nbuv.gov.ua/UJRN/jorn_2018_1_10.Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, приймалась участь у клінічному обстеженні, здійснено збір даних та їх узагальнення, статистичну обробку результатів, підготовлено висновки та статтю.

16. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Кізляк-Бубряк М.Е. (2017). Перинатальна неврологія та орфанні захворювання в Україні: проблеми та перспективи. Перинатология и педиатрия, 2, 126-133.Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, здійснено збір даних та їх узагальнення, підготовлено висновки та статтю.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

17. Кирилова Л.Г., Ткачук Л.І., Мірошников О.О., Юзва О.О. (2021) Подано заяву на реєстрацію авторського твору: «Алгоритм генетичної діагностики епілептичних енцефалопатій з розладам аутистичного спектру у дітей» Дисертантом проведено інформаційний пошук, оформлено документацію,

заявку.

18. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. (2021) «Повноекзомне секвенування в діагностиці епілептичних енцефалопатій у дітей (Клінічний випадок синдрому Чжу-Токіта-Такенучі-Кім)» Матеріали VХ Конгресу педіатрів «Актуальні проблеми педіатрії», Київ. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

19. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. (2020). «Нейрометаболична епілептична енцефалопатія з розладом аутистичного спектру викликана дефіцитом аденілосукцинат ліази (ADSL): клінічні випадки» Матеріали Всеукраїнської науково-практичної онлайн конференції з міжнародною участю II Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика, м. Полтава. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації.

20. Кирилова Л.Г., Юзва О.О. (2019). «Оцінка індексу не насиченості у дітей з епілептичними енцефалопатіями та РАС» Матеріали II Національного конгресу «Актуальні питання неврології» м.Київ. Дисертантом зібрано матеріал, узагальнено його, підготовлено тези до публікації, виступ із доповіддю.

ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЗА МАТЕРІАЛАМИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КД «Рівненська обласна дитяча лікарня» Рівненської обласної ради
Віталій БОЙКО

керівник закладу, в якому проведено впровадження

«03» листопада 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва розробки: «Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматичного розладів аутистичного спектру у дітей». Автор: Юзва О.О. найменування пропозиції для впровадження 1)
 2. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією і орфаними захворюваннями, м. Київ, вул. П.Майбороди, 8; Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Юзва О.О. ким запропоновано, адреса, виконавці 2)
 3. Проблема розладів аутистичного спектру в дітей з позиції дитячого невролога: безперервний процес пізнання складної дитини / Ю.Г. Антипкін, Л.Г. Кирилова, О.О. Юзва, О.О. Мірошников // Журнал Національної академії медичних наук України. - 2019. - Т. 25, № 2. - С. 188-195.
Особливості обміну омега-3/омега-6 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022; 2 (90): 31-38.
Спосіб оцінки індексу не насиченості жирних кислот у дітей з розладами аутистичного спектру (Патент на корисну модель № 119946, UA, МПК G01N 33/48, G01N 30/00 / Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Клімашевський В.М. - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» – № 201705649; заяв. 07.06.2017; дата офіційної публікації – 10.10.2017, Бюл. № 19) джерела _____
- КД «Рівненська обласна дитяча лікарня» Рівненської обласної ради найменування закладу, в якому проведено впровадження 4)
4. Термін впровадження з 2021 р. по 2022 р.
 5. Загальна кількість спостережень 68
 6. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показник ефективності	за даними	
	розробників	організації, яка впроваджує
Частота виявлення епілептичних енцефалопатій у пацієнтів з РАС	22,8 %	21 %
Частота виявлення епілептиформних змін на ЕЕГ у пацієнтів з РАС	91 %	86 %
Частота виявлення генетичних захворювань у пацієнтів з РАС та епілептичними енцефалопатіями	47 %	42 %
Підвищення ефективності лікування пацієнтів з епілептичними енцефалопатіями та РАС при додаванні в терапію препаратів ГАМК та омега-3.	24 %	22 %

7. Зауваження, пропозиції: _____

«03» листопада 2022 р.

Відповідальний за впровадження: Філик Любов Степанівна
посада, підпис, П.І.П. медичний директор

/Любов ФІЛИК/

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Івано-Франківської обласної дитячої
клінічної лікарні Івано-Франківської
обласної ради»
Мельник Т.М.
керівник закладу, в якому проведено
впровадження (м.п.)

«12» 10 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва розробки: «Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою розладів аутистичного спектру у дітей». Автор: Юзва О.О.
найменування пропозиції для впровадження 1)
- ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією і орфанними захворюваннями, м. Київ, вул. П.Майбороди, 8;
Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Юзва О. О. ким запропоновано, адреса, виконавці 2)
- Проблема розладів аутистичного спектру в дітей з позиції дитячого невролога: безперервний процес пізнання складної дитини / Ю. Г. Антипкін, Л. Г. Кирилова, О. О. Юзва, О. О. Мірошников // Журнал Національної академії медичних наук України. - 2019. - Т. 25, № 2. - С. 188-195
Особливості обміну омега-3/омега-6 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022; 2 (90): 31-38.
Спосіб оцінки індексу не насиченості жирних кислот у дітей з розладами аутистичного спектру (Патент на корисну модель №119946, UA, МПК G01N 33/48, G01N 30/00 / Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Клімашевський В.М. - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» – №201705649; заяв. 07.06.2017; дата офіційної публікації – 10.10.2017, Бюл. №19)джерела
КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
найменування закладу, в якому проведено впровадження 4)
- Термін впровадження з 2021 р. по 2022 р.
- Загальна кількість спостережень
- Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показник ефективності	за даними	
	розробників	організації, яка впроваджує
Частота виявлення епілептичних енцефалопатій у пацієнтів з РАС	22,8 %	24,5 %
Частота виявлення епілептиформних змін на ЕЕГ у пацієнтів з РАС	91 %	78 %
Частота виявлення генетичних захворювань у пацієнтів з РАС та епілептичними енцефалопатіями	47%	32,3 %
Підвищення ефективності лікування пацієнтів з епілептичними енцефалопатіями та РАС при додаванні в терапію препаратів ГАМК та омега-3.	24%	42,5 %

7. Зауваження, пропозиції:

Відповідальний за впровадження:
посада, підпис, П.І.П.

Кирилова Л.Г.

«12» 10 2022 р.