Аутизм и эпилептическая энцефалопатия: современные представления и возможности терапии

По материалам научно-практической школы «Дни французской неврологии и психиатрии в Украине» (29-31 марта, г. Киев)

Сегодня не вызывает сомнения наличие связи между эпилептическими приступами и расстройствами аутистического спектра (РАС). 21-30% детей с РАС испытывают эпилептические приступы. С другой стороны, симптомы РАС отмечают у 30% детей с эпилепсией, при этом у значительной части пациентов когнитивные и поведенческие нарушения развиваются после дебюта судорожных приступов.

Президент Ассоциации детских неврологов Украины, научный руководитель отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Людмила Григорьевна Кириллова прокомментировала особенности диагностики и современные возможности лечения сочетанной патологии.

На первый взгляд очевидная и распространенная проблема сочетания РАС и эпилепсии остается сложной для понимания и диагностики. Попытка обобщить накопленные сведения недавно была предпринята рабочей группой Национального института неврологических расстройств и инсульта США (NINDS). Лектор привела выдержки из экспертного отчета (R. Tuchman, D. Hirtz, L.A. Mamounas, 2013). В основе развития РАС и эпилепсии лежат общие патогенетические механизмы, обусловленные генетическими и средовыми причинами:

– нарушение синаптической пластичности;

– нарушения процессов возбуждения/торможения в коре головного мозга;

– нарушение синаптического прунинга (удаления неиспользуемых межнейронных связей), созревания рецепторов и ионных каналов и др.

Эксперты пришли к заключению, что независимо и в дополнение к генетическим нарушениям синаптической пластичности могут возникать изменения развивающегося мозга, обусловленные эпилептогенезом или приступами, которые способны нарушать синаптическую пластичность и приводить к развитию РАС.

Большой проблемой являются нераспознанные (скрытые) эпилептические пароксизмы у детей с РАС. Каждый второй ребенок с диагнозом «аутизм» испытывает недиагностированные приступы, например, во время сна (C. Haines, T. Polchowski, 2012). Родители обычно не подозревают, что стереотипные движения и поведенческие особенности, наблюдаемые у ребенка во сне и после пробуждения, на самом деле являются эпилептическими приступами. Часто приступы сложно выявить и при рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ). Идентифицировать пароксизмы как эпилептические помогают тщательный расспрос родителей, домашняя видеофиксация событий, а также видео-ЭЭГ-мониторинг, что лектор продемонстрировала на клинических примерах.

Также Л.Г. Кириллова напомнила об особенностях оценивания признаков РАС у детей раннего возраста. В основе диагностики – тщательный сбор анамнеза и наблюдение за поведением ребенка. Большинство экспертов сходятся во мнении, что постановка диагноза РАС до 3 лет неправомерна. Тем не менее в этом возрасте (и даже у грудных детей) можно заподозрить проблемы нейроразвития и первые признаки потенциального РАС:

– отсутствие зрительного контакта и эмоциональной реакции на родителей;

– неразвитая жестикуляция (например, отсутствие указательного жеста);

– отсутствие реакции на собственное имя;

– снижение контроля поддержки позы;

– наличие стереотипных движений.

Следует различать задержку психоречевого развития, характерную в целом для РАС, и регресс, то есть утрату приобретенных навыков, что характерно для эпилептической энцефалопатии. Эпилептические приступы, особенно частые, разрушают новообразованные ассоциативные связи, чем объясняется утрата или угасание ранее приобретенных ребенком навыков.

Что касается современных подходов к лечению, то выбор медикаментозной терапии РАС очень ограничен с точки зрения доказательной медицины и официальных регуляторных органов. Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для лечения РАС одобрен один препарат – антипсихотик рисперидон. Вместе с тем, по оценкам зарубежных экспертов, на практике до 74% детей с РАС получают «нетрадиционную» терапию препаратами без соответствующих показаний, и о факте их применения не всегда знает даже лечащий врач (D.A. Rossignol et al., 2009).

В крупном систематическом обзоре (R.E. Frye et al., 2013) авторы отмечают, что, несмотря на установленный факт частого сочетания эпилептических приступов с РАС, эффективность противоэпилептической терапии у таких пациентов не изучалась в контролируемых исследованиях. Не выработаны специфические рекомендации по выбору противоэпилептических препаратов (ПЭП). На основании небольшого числа ретроспективных, срезовых исследований и серий клинических случаев вальпроаты, ламотриджин и леветирацетам считаются наиболее эффективными и безопасными у пациентов с РАС. Ограниченные доказательства поддерживают применение традиционных немедикаментозных методов, таких как кетогенная диета, тренировки с биологической обратной связью.

C. Haines и T. Polchowski в обзоре, посвященном проблеме нераспознанных эпилептических приступов и их разрушительных последствий у детей с РАС (2012), подчеркивают, что своевременно начатая адекватная противоэпилептическая терапия может кардинально изменить качество жизни и прогноз: «При раннем начале лечения антиконвульсантами многие дети показывают удивительные успехи в экспрессивной речи и понимании. Они начинают говорить и учиться, исчезает большинство нарушений поведения. Еще более важно, что дети теряют ранее поставленный диагноз аутизма».

Развивая тему терапии, лектор обратила внимание на то, что РАС могут ассоциироваться с некоторыми метаболическими или генетическими синдромами, которые лучше изучены и для которых разработано патогенетическое лечение. Это, например, раннее применение вигабатрина для лечения туберозного склероза, попытки лечения митохондриальных болезней с применением L-карнитина, N-ацетилцистеина и мультивитаминных комплексов, фолиевой кислоты при аномалиях обмена фолатов.

В качестве вспомогательной терапии эпилепсии и РАС изучались витамины B_6, B_{12}, цинк, аллопуринол, коэнзим Q_{10}, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), омега-3 жирные кислоты, биологические препараты и другие молекулы (D.A. Rossignol et al., 2009; R.E. Frye et al., 2013). Но далеко не все они продемонстрировали эффективность в отношении когнитивных, поведенческих симптомов РАС и эпилептических приступов. Перспективным считается применение препаратов магния и нейротропных витаминов. В упомянутом систематическом обзоре комплементарной терапии РАС и эпилепсии (R.E. Frye et al., 2013) комбинация магния и пиридоксина (витамина B6) на основании рассмотренной доказательной базы (открытые и двойные слепые плацебо-контролируемые исследования) получила класс рекомендации B для коррекции поведенческих симптомов РАС. Хотя влияние магния и витаминов группы B на течение эпилепсии специально не изучалось, R.E. Frye и соавт. считают ее перспективной для изучения в группе пациентов с РАС и эпилепсией ввиду хорошей переносимости и полученных положительных результатов при РАС.

Лектор напомнила, что на украинском фармацевтическом рынке присутствует комбинированный препарат Гамалате B_6 – уникальное сочетание четырех естественных метаболитов мозга, которые регулируют физиологические процессы перевозбуждения. Гамалате B_6 содержит ГАМК, амино-β-оксимасляную кислоту (ГАБОМ), витамин B_6 (пиридоксина гидрохлорид) и магния глутамата гидробромид.

ГАМК является основным тормозным медиатором центральной нервной системы (ЦНС), через механизм трансаминирования участвует в оксигенации головного мозга (антигипоксический эффект), нормализует цикл сна.

ГАБОМ – промежуточный продукт реакции синтеза ГАМК из глутаминовой кислоты – оказывает антиконвульсивное действие, улучшает способность к обучению и память.

Магний оказывает положительный эффект при расстройствах сна, нейровегетативных расстройствах у детей, релаксирующее и успокаивающее действие.

Витамин B_6 участвует в метаболизме мозга как важный кофермент реакций энергетического обмена, повышает энергетический потенциал нейронов.

Хотя адъювантные средства пока не имеют убедительной доказательной базы и соответствующих показаний, одобренных регуляторными органами, по мнению Л.Г. Кирилловой, их применение обосновано с точки зрения многофакторного патогенеза РАС и эпилепсии у детей раннего возраста с органическим поражением развивающегося мозга.

Выводы

- РАС и эпилепсия – частое сочетание с общим патогенезом и взаимоотягощающими влияниями на прогноз.
- В настоящее время отсутствуют специальные рекомендации по лечению эпилептических приступов у детей с РАС. Однако у части пациентов можно выявить фоновые метаболические причины приступов (митохондриальные болезни, нарушения фолатного цикла в ЦНС). Для этих состояний существует специфическая терапия, которая может улучшить контроль над приступами и общий прогноз.
- В тех случаях, когда этиология эпилептических приступов не идентифицирована или не имеет специфического лечения, в первой линии терапии эпилепсии у детей с РАС наиболее обосновано применение таких ПЭП, как вальпроаты, ламотриджин и леветирацетам.
- Продолжается изучение «нетрадиционных» средств, не относящихся к ПЭП, но способных улучшать контроль над приступами и поведенческие симптомы РАС. К таковым относятся магний и некоторые витамины группы B. Их применение в составе комбинированных препаратов нейромедиаторного и нейрометаболического действия (например, Гамалате B_6) является перспективным направлением терапии.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***