



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.029>



Куликова С.Л.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Предикторы развития расстройства аутистического спектра при генетической эпилепсии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 29.11.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: sviatlana.kulikova@gmail.com

Резюме

Введение. Под генетической понимают такую эпилепсию, когда причиной заболевания является известная или предполагаемая генетическая мутация, при которой припадки – ключевой симптом болезни.

Цель. Установление предикторов, определяющих развитие РАС у пациентов с генетической эпилепсией (ГЭ).

Материалы и методы. Проанализированы данные о 95 пациентах с ГЭ: 60 (63,2%) женского пола и 35 (36,8%) мужского, средний возраст – 6,0 [IQR 4,0; 10,0] года. Моногенную патологию имели 76 (80,0%) человек, хромосомную – 19 (20,0%). Аутосомный тип наследования установлен в 80 (84,2%) наблюдениях, сцепленный с X-хромосомой – в 15 (15,8%). Средний возраст дебюта эпилептических приступов – 1,0 [IQR 0,58; 3,0] года. Фокальные эпилептические приступы были у 36 (37,9%) человек, тоникоклонические – у 35 (36,8%), миоклонические – у 26 (27,4%), эпилептические спазмы – у 7 (7,4%), приступы прекращения двигательной активности – у 22 (23,2%), тонические – у 16 (16,8%), атонические – у 22 (23,2%), фебрильно-провоцируемые приступы – у 36 (37,9%) и эпилептические статусы – у 28 (29,5%). Синдром инфантильных спазмов был у 9 (9,5%) человек, синдром Леннокса – Гасто – у 1 (1,1%). Ежедневные приступы имели 51 (53,7%) человек, еженедельные – 13 (13,7%), ежемесячные – 14 (14,7%), несколько раз в году – 8 (8,4%) и единичные – 6 (6,3%). Фармакорезистентное течение эпилепсии было в 51 (53,7%) наблюдении. Интериктальная эпилептиформная активность (ЭПА) присутствовала у 72 (75,8%) человек, замедление основной активности – у 32 (34,8%), продолженная ЭПА во время глубокого сна – у 8 (13,6%). По данным МРТ вентрикуломегалия была выявлена в 34 (38,2%) случаях, расширение переднего субарахноидального пространства – в 19 (21,3%), другие церебральные аномалии – в 12 (13,5%). Когнитивные нарушения имели 81 (85,3%) человек: легкие – 22 (23,2%) человека, умеренные – 17 (17,9%), выраженные – 18 (18,9%) и глубокие – 24 (25,3%). Двигательные нарушения присутствовали у 38 (40,0%) пациентов: 2-й уровень GMFCS – у 18 (18,9%), 3-й уровень GMFCS – у 4 (4,2%), 4-й уровень GMFCS – у 12 (12,6%) и 5-й уровень GMFCS – у 4 (4,2%).

Результаты. Симптомы РАС были выявлены у 55 (57,9%) человек анализируемой группы. Средний возраст детей с РАС был 7,0 [IQR: 4,0; 10,5] года, без аутистического расстройства – 6,0 [IQR: 4,0; 9,0] года ($p=0,432$). Разработана прогностическая модель

развития РАС при ГЭ, установлены такие независимые факторы риска, как наличие Х-сцепленного типа наследования ($p=0,017$, ОШ=20,5, 95% ДИ [1,72–243,6]), вентрикуломегалия ($p=0,006$, ОШ=7,47, 95% ДИ [1,8–30,9]), замедление основной активности на ЭЭГ ($p=0,013$, ОШ=5,54, 95% ДИ [1,44–21,2]) и сопутствующие когнитивные нарушения ($p=0,022$, ОШ=25,7, 95% ДИ [1,61–413,0]). Площадь под ROC-кривой составила $AUC=0,87\pm 0,04$ (95% ДИ: 0,79–0,95). Значение логистической функции в точке cut-off – 39,7%. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 87,2% и 74,4% соответственно.

Заключение. Риск развития РАС при ГЭ не зависит от особенностей течения эпилепсии, а определяется нарушением функционирования нейронов, возникающим вследствие мутации.

Ключевые слова: генетическая эпилепсия, расстройство аутистического спектра, предикторы, прогнозирование

Sviatlana L. Kulikova

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Predictors of the Development of Autism Spectrum Disorder in Genetic Epilepsy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 29.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: sviatlana.kulikova@gmail.com

Abstract

Introduction. The concept of a genetic epilepsy is that it results directly from a known or presumed genetic mutation in which seizures are a core symptom of the disorder.

Purpose. To establish predictors of the development of ASD in patients with genetic epilepsy (GE).

Materials and methods. 95 patients with GE were analyzed: 60 (63.2%) females and 35 (36.8%) males, mean age 6.0 [IQR 4.0; 10.0] years. 76 (80.0%) children had monogenic, 19 (20.0%) – chromosomal pathology. The autosomal type of inheritance was established in 80 (84.2%) cases, linked to the X chromosome – in 15 (15.8%). Mean age of epilepsy onset was 1.0 [IQR: 0.58; 3.0] year. Focal epileptic seizures were in 36 (37.9%) patients, tonic-clonic – in 35 (36.8%), myoclonic – in 26 (27.4%), epileptic spasms – in 7 (7.4%), behavior arrest – in 22 (23.2%), tonic – in 16 (16.8%), atonic – in 22 (23.2%), febrile provoked seizures – in 36 (37.9%) and status epilepticus – in 28 (29.5%). Infantile epileptic spasms syndrome was in 9 (9.5%) people, Lennox-Gastaut syndrome – in 1 (1.1%). Daily seizures were in 51 (53.7%) children, weekly – in 13 (13.7%), monthly – in 14 (14.7%), several times a year – in 8 (8.4%) and single – in 6 (6.3%). Pharmacoresistant epilepsy was observed in 51 (53.7%) cases. Interictal epileptiform activity was present in 72 (75.8%) children, slowing down of the main background activity – in 32 (34.8%), CSWS – in 8 (13.6%). MRI revealed ventriculomegaly in 34 (38.2%), enlargement of the anterior subarachnoid space



in 19 (21.3%), and other cerebral anomalies in 12 (13.5%) cases. 81 (85.3%) patients had cognitive impairments: mild – 22 (23.2%), moderate – 17 (17.9%), severe – 18 (18.9%) and deep – 24 (25.3%). Impaired motor development was in 38 (40.0%) patients: GMFCS II was in 18 (18.9%), GMFCS III in 4 (4.2%), GMFCS IV in 12 (12.6%) and GMFCS V in 4 (4.2%).

Results. ASD was detected in 55 (57.9%) patients. The mean age of children with ASD was 7.0 [IQR: 4.0; 10.5] years, without ASD – 6.0 [IQR: 4.0; 9.0] years ($p=0.432$). A prognostic model for the development of ASD in GE was developed and the following independent risk factors were established: 1) the presence of an x-linked type of inheritance ($p=0.017$, $OR=20.5$, 95% CI [1.72–243.6]), 2) ventriculomegaly ($p=0.006$, $OR=7.47$, 95% CI [1.8–30.9]), 3) slowdown in the main background activity on the EEG ($p=0.013$, $OR=5.54$, 95% CI [1.44–21.2]) and 4) concomitant cognitive impairment ($p=0.022$, $OR=25.7$, 95% CI [1.61–413.0]). The sensitivity and specificity of the model at this threshold were 87.2% and 74.4%, respectively.

Conclusion. The risk of developing RAS in GE does not depend on the characteristics of the course of epilepsy, but is determined by impaired functioning of neurons resulting from mutations.

Keywords: genetic epilepsy, autism spectrum disorder, predictors, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Под генетической понимают такую эпилепсию, когда причиной заболевания является известная или предполагаемая генетическая мутация, при которой припадки – ключевой симптом болезни [1]. Расстройство аутистического спектра (РАС) – спектр психологических характеристик, описывающих широкий круг аномального поведения и затруднений в социальном взаимодействии и коммуникациях, а также строго ограниченных интересов и часто повторяющихся поведенческих актов [2].

По данным одного из метаанализов, проанализировавших данные за период с 1963 г. по 2006 г., распространенность эпилепсии у пациентов с РАС и когнитивными нарушениями составила 21,5%, с РАС без когнитивных нарушений – 8% [10, 11]. В более позднем метаанализе, включившем 16 исследований, были продемонстрированы схожие результаты: частота встречаемости эпилепсии при РАС с интеллектуальными расстройствами составила 23,7%, без расстройства интеллекта – 8,9% [3, 4].

Имеется и обратная связь: частота встречаемости РАС значительно выше у пациентов с эпилепсией, чем в общей популяции [3]. В одном из популяционных исследований, включившем 64 188 человек, было продемонстрировано, что риск развития РАС при наличии эпилепсии возрастает в 22,2 раза (95% CI; 16,8–29,3) [5]. Два больших проспективных исследования продемонстрировали частоту встречаемости РАС у детей с эпилепсией в пределах 4–5% [6, 7]. В другом исследовании в Великобритании частота РАС составила около 21% среди детей с эпилепсией [8].

Такая высокая частота коморбидности эпилепсии и РАС предполагает, что оба расстройства могут иметь общую патофизиологическую основу. Подтверждением этого является высокая распространенность (от 4 до 86%) ЭЭГ-аномалий (спайки, спайк-волны, медленные волны, замедление основной активности и т. д.) у пациентов с РАС [9, 10] и наличие одних и тех же каузативных мутаций [11]. Такие мутации нарушают

функцию белков, участвующих на любом из этапов возбудимости нейронов: обеспечение работы синапсов, управление высвобождением синаптических пузырьков, контроль внутриклеточных сигнальных путей, регуляция миграции нейронов и организация сетевых связей [9, 11]. Наиболее частыми моногенными болезнями среди пациентов с РАС, в том числе сопровождающимися эпилепсией и интеллектуальным дефицитом, являются синдром ломкой X-хромосомы (FMR1), туберозный склероз (TSC1, TSC2), нейрофиброматоз (NF1), синдром Ангельмана (UBE3A) и синдром Ретта (MECP2). Помимо моногенных мутаций, могут быть обнаружены вариации числа копий генов – субмикроскопические делеции и дупликации с вариабельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью: 1q21.1, 15q13.3, 16p13.11, 16p11.2 и 22q11.2 [9, 11].

Согласно некоторым исследованиям, выделяют такие факторы риска развития эпилепсии у пациентов с РАС, как наследственная отягощенность по эпилепсии, интеллектуальная недостаточность, нарушение речи, женский пол и регресс психоречевого развития [9, 10, 12]. Вместе с тем исследования, посвященные изучению предикторов развития РАС при эпилепсии, малочисленны.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление предикторов, определяющих развитие РАС у пациентов с эпилепсией, обусловленной моногенными и хромосомными болезнями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные о 95 пациентах, у которых причиной развития эпилепсии или когнитивных нарушений в сочетании с эпилептиформной активностью на ЭЭГ явились моногенные и хромосомные болезни. Пациенты женского пола преобладали в обследуемой группе: 60 (63,2%) женского пола и 35 (36,8%) мужского, соотношение по полу представлено как ж:м = 1,7:1,0. Средний возраст пациентов был 6,0 [IQR 4,0; 10,0] года. Моногенную патологию имели 76 (80,0%) человек, хромосомную – 19 (20,0%). Аутосомный тип наследования установлен в 80 (84,2%) наблюдениях, сцепленный с полом (с X-хромосомой) – в 15 (15,8%).

Среди моногенных болезней наиболее часто были выявлены мутации в следующих генах: натриевых каналов – в 12 (12,6%) наблюдениях: SCN1A (8 (8,4%) человек), SCN2A (3 (3,2%)), SCN3A (1 (1,1%)); в гене MECP2 (синдром Ретта) – в 7 (7,4%) случаях, в генах калиевых каналов – в 6 (6,3%) наблюдениях: KCNA2 (1 (1,1%)), KCNB1 (1 (1,1%)), KCNQ2 (1 (1,1%)), KCNQ3 (1 (1,1%)), KCNT1 (2 (2,1%)); генах кальциевых каналов – в 4 (4,2%) случаях: CACNA1A (2 (2,1%)), CACNA1B (1 (1,1%)), CACNA1H (1 (1,1%)); гене хеликазного хромодомена ДНК-связывающего белка 2 – CHD2 – у 4 (4,2%) человек, в генах PCDH19 – в 4 (4,2%) случаях, CDKL5 – у 2 (2,1%) человек, SYNGAP 1 – у 2 (2,1%), ADGRV1 – у 3 (3,2%), в гене рецептора глутамата – в 2 (2,2%): GRIN2A (1 (1,1%)) и GRIN2B (1 (1,1%)); рецептора гамма-аминомасляной кислоты – GABRA1 (2 (2,1%)), транспортера гамма-аминомасляной кислоты – SLC6A1 (3 (3,2%)), транспортера глюкозы SLC2A1 (2 (2,2%)), в генах DEPDC5 (2 (2,1%)), PRRT2 (2 (2,1%)), STXBP1 (1 (1,1%)), WDR45 (2 (2,2%)) и др.

Среди хромосомных болезней наиболее часто встречались синдром делеции 1p36 – 4 (4,2%) наблюдения, делеция длинного плеча 15-й хромосомы (синдром Ангельмана) – 3 (3,2%) случая; делеция короткого плеча 4-й хромосомы (синдром



Вольфа – Хишхорна) – 1 (1,1%) человек, микроделеция длинного плеча 22-й хромосомы (синдром Фелан – МакДермид) – 1 (1,1%) случай и др.

Эпилепсию имели 92 (96,8%) человека, у 3 (3,2%) эпилептических приступов не было, но имелась эпилептиформная активность (ЭПА) по данным ЭЭГ в сочетании с когнитивными нарушениями. Средний возраст дебюта эпилептических приступов – 1,0 [IQR: 0,58; 3,0] года. Фокальные эпилептические приступы были у 36 (37,9%) человек, тонико-клонические судороги – у 35 (36,8%), миоклонические – у 26 (27,4%), эпилептические спазмы – у 7 (7,4%), приступы прекращения двигательной активности – у 22 (23,2%), тонические – у 16 (16,8%), атонические – у 22 (23,2%). Фебрильно-провоцируемые приступы имели 36 (37,9%) пациентов, эпилептические статусы – 28 (29,5%). Синдром инфантильных спазмов был у 9 (9,5%) человек, синдром Леннокса – Гасто – у 1 (1,1%). В наихудший период течения заболевания ежедневные приступы имели 51 (53,7%) человек, еженедельные – 13 (13,7%), ежемесячные – 14 (14,7%), несколько раз в году – 8 (8,4%) и единичные – 6 (6,3%). Фармакорезистентное течение эпилепсии было в 51 (53,7%) наблюдении.

Данные ЭЭГ были доступны для 92 человек. Интериктальная ЭПА присутствовала у 72 (75,8%) из них. Региональная ЭПА была выявлена у 24 (26,1%) пациентов, мультирегиональная – у 10 (10,9%), диффузная – у 47 (51,1%), бифронтальная – у 4 (4,3%), гипсаритмия – у 1 (1,1%). Одновременное наличие региональной/мультирегиональной и диффузной ЭПА имели 15 (16,3%) человек. Замедление основной активности было выявлено в 32 (34,8%) случаях. Запись ЭЭГ во время сна была проведена в 59 наблюдениях, продолженную эпилептиформную активность во время глубокого сна имели 8 (13,6%) человек.

Данные МРТ проанализированы у 89 человек. Вентрикуломегалия была выявлена в 34 (38,2%) случаях, расширение переднего субарахноидального пространства – в 19 (21,3%). Другие церебральные аномалии диагностированы в 12 (13,5%) случаях и были представлены агенезией/гипогенезией мозолистого тела (5 (5,6%) наблюдений), накоплением железа в базальных ядрах (1 (1,1%) наблюдение), нейроглиальной кистой (2 (2,2%) случая), нарушением ротации левого гиппокампа (1 (1,1%) случай), кистой в области гиппокампа (1 (1,1%) случай), перивентрикулярным глиозом (1 (1,1%) случай) и фокальной кортикальной дисплазией (1 (1,1%) случай).

Когнитивные нарушения имели 81 (85,3%) человек: легкие – 22 (23,2%) человека, умеренные – 17 (17,9%), выраженные – 18 (18,9%) и глубокие – 24 (25,3%). Двигательные нарушения присутствовали у 38 (40,0%) человек: 2-й уровень GMFCS имели 18 (18,9%) пациентов, 3-й уровень GMFCS – 4 (4,2%), 4-й уровень GMFCS – 12 (12,6%) и 5-й уровень GMFCS – 4 (4,2%).

Диагноз РАС устанавливался на основании критериев DSM-5, опросника расстройства аутистического спектра CASD (Checklist for Autism Spectrum Disorders) для родителей и рейтинговой шкалы аутизма у детей CARS (Childhood Autism Rating Scale).

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна – Уитни (U-критерий) для количественных признаков, критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера для сравнения качественных признаков. Прогнозирование риска развития аутизма осуществляли с применением метода бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Симптомы РАС были выявлены у 55 (57,9%) человек анализируемой группы. Средний возраст детей с РАС был 7,0 [IQR: 4,0; 10,5] года и был сопоставим с детьми без аутистического расстройства – 6,0 [IQR: 4,0; 9,0] года ($p=0,432$).

Установлено, что симптомы РАС достоверно чаще встречались при наличии следующих анамнестических и клинико-инструментальных данных (табл. 1): 1) наличие хромосомных перестроек ($p=0,010$); 2) X-сцепленный тип наследования ($p=0,011$); 3) вентрикуломегалия ($p=0,002$); 4) расширение переднего субарахноидального пространства ($p=0,003$); 5) наличие приступов в виде эпилептических спазмов ($p=0,039$); 6) замедление основной активности по данным ЭЭГ ($p=0,0017$); 7) наличие лицевого дисморфизма ($p=0,042$); 8) микроцефалия ($p=0,042$); 9) сопутствующие двигательные ($p<0,001$) и 10) интеллектуальные ($p<0,001$) расстройства. Пациенты с фебрильно-провоцируемыми приступами реже имели симптомы РАС ($p=0,018$) (рис. 1).

Таблица 1
Зависимость наличия РАС от анамнестических и клинико-инструментальных данных у пациентов с генетической эпилепсией
Table 1
The dependence of the presence of ASD on anamnestic and clinical and instrumental data in patients with genetic epilepsy

Признак	Расстройство аутистического спектра				p	V _{Крамера}	ОШ; 95% ДИ
	наличие		отсутствие				
	Абс. (N)	%	Абс. (N)	%			
Анамнестические данные							
Наличие хромосомной перестройки	16 (55)	29,1	3 (40)	7,5	0,010*	0,267	5,06 [1,36; 18,8]
X-сцепленный тип наследования	14 (55)	25,5	2 (40)	5,0	0,011*	0,270	6,49 [1,38; 30,4]
Женский пол	39 (55)	70,9	21 (40)	52,5	0,086	0,188	2,21 [0,94; 5,16]
Нейрорадиологические данные							
Вентрикуломегалия	26 (49)	53,1	8 (40)	20,0	0,002*	0,338	4,52 [1,74; 11,8]
Расширение переднего САП	16 (45)	35,6	3 (39)	7,7	0,003*	0,332	6,62 [1,76; 24,9]
Сопут. церебральная патология	9 (55)	16,4	3 (40)	7,5	0,230	0,132	2,41 [0,61; 9,56]
Особенности течения эпилепсии							
Инфантильные спазмы	8 (55)	14,5	1 (40)	2,5	0,074	0,203	6,64 [0,79; 55,4]
Фокальные приступы	21 (55)	38,2	16 (39)	41,0	0,832	0,029	0,89 [0,38; 2,05]
ТКС	18 (54)	33,3	17 (39)	43,6	0,387	0,104	0,65 [0,28; 1,51]
Миоклонии	11 (55)	20,0	15 (40)	37,5	0,067	0,194	0,42 [0,17; 1,05]
Эпилептические спазмы	7 (55)	100	0 (39)	0,0	0,039*	0,239	–



Окончание таблицы 1

Признак	Расстройство аутистического спектра				p	V _{Крамера}	ОШ; 95% ДИ
	наличие		отсутствие				
	Абс. (N)	%	Абс. (N)	%			
Особенности течения эпилепсии							
Приступы ПДА	10 (55)	18,2	12 (40)	30,0	0,221	0,138	0,52 [0,19; 1,36]
Тонические приступы	12 (55)	21,8	8 (40)	20,0	0,626	0,064	1,36 [0,51; 3,65]
Атонические приступы	14 (55)	25,5	8 (40)	20,0	0,626	0,064	1,36 [0,51; 3,65]
Фебрильные судороги	15 (55)	29,1	21 (40)	52,5	0,018*	0,257	0,34 [0,14; 0,80]
Эпилептический статус	16 (55)	29,1	12 (40)	30,0	1,000	0,010	0,96 [0,39; 2,34]
Фармакорезистентность	34 (53)	64,2	19 (38)	50,0	0,201	0,142	1,79 [0,77; 4,18]
ЭЭГ-данные							
Интериктальная ЭПА	43 (53)	81,1	29 (39)	74,4	0,455	0,081	1,48 [0,55; 4,01]
Замедление основного фона	24 (42)	57,1	8 (39)	20,5	0,001*	0,374	5,17 [1,92; 13,9]
ESES	6 (32)	18,8	1 (24)	4,2	0,219	0,218	5,31 [0,59; 47,4]
Микроцефалия	16 (48)	33,3	5 (39)	12,8	0,042*	0,238	3,4 [1,12; 10,4]
Двигательные нарушения	31 (55)	56,4	7 (40)	17,5	<0,001*	0,392	6,09 [2,29; 16,1]
Интеллектуальные нарушения	54 (55)	98,2	27 (40)	67,5	<0,001*	0,427	26,0 [3,23; 209,3]

Примечания: * различия статистически значимы, $p < 0,05$; ESES – продолженная эпилептиформная активность в фазу медленного сна; ПДА – прекращение двигательной активности; ТКС – тонико-клонические судороги; ЭПА – эпилептиформная активность.

Не установлено зависимости между наличием симптомов РАС и возрастом дебюта эпилепсии ($p=0,794$), продолжительностью максимального межприступного интервала ($p=0,206$), частотой эпилептических приступов ($p=0,857$), полом пациента ($p=0,086$), наличием сопутствующей церебральной патологии по данным нейровизуализации ($p=0,230$), инфантильных спазмов в анамнезе ($p=0,074$), фокальных ($p=0,832$), тонико-клонических ($p=0,387$), миоклонических ($p=0,067$), тонических ($p=0,169$) и атонических ($p=0,626$) приступов, приступов в виде прекращения двигательной активности ($p=0,221$), эпилептического статуса в анамнезе ($p=1,000$), фармакорезистентного течения эпилепсии ($p=0,201$), наличием интериктальной ЭПА ($p=0,455$) и продолженной ЭПА в фазу глубокого сна ($p=0,219$).

Для определения вероятности развития РАС у пациентов с генетической эпилепсией в зависимости от анамнестических и клинко-инструментальных данных нами была разработана прогностическая модель с применением метода бинарной логистической регрессии. В модель были включены те признаки, которые продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с развитием РАС на предыдущем

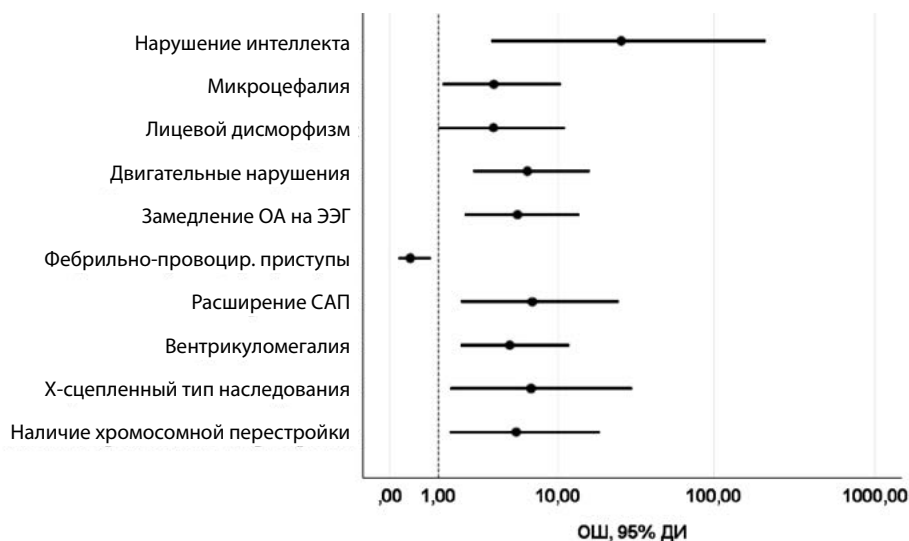


Рис. 1. Зависимость наличия РАС у пациентов с генетической эпилепсией от клинично-инструментальных данных (нескорректированное ОШ, 95% ДИ)

Примечания: ОА – основная активность, САП – субарахноидальное пространство.

Fig. 1. Dependence of the presence of ASD in patients with genetic epilepsy on clinical and instrumental data (unadjusted OR, 95% CI)

этапе исследования: наличие хромосомной перестройки, Х-сцепленный тип наследования, вентрикуломегалия, расширение переднего САП, фебрильные судороги, замедление основной активности по данным ЭЭГ, лицевой дисморфизм, микроцефалия, наличие двигательных и когнитивных нарушений. Установлены такие независимые факторы развития РАС у детей с генетической эпилепсией, как наличие Х-сцепленного типа наследования, вентрикуломегалия по данным нейровизуализации, замедление основной активности на ЭЭГ и нарушение интеллекта. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,6 + 3X_x + 2X_{\text{вм}} + 1,71X_{\text{ээг}} + 3,25X_{\text{кн}} \quad (1),$$

где P – вероятность развития РАС (%);

X_x – Х-сцепленный тип наследования (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{вм}}$ – наличие вентрикуломегалии (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{ээг}}$ – замедление основной активности на ЭЭГ (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{кн}}$ – наличие когнитивных нарушений (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 56,0% дисперсии вероятности развития РАС определяются факторами, включенными в модель (1). Наличие Х-сцепленного типа наследования ($p = 0,017$, ОШ=20,5, 95% ДИ [1,72–243,6]),



вентрикуломегалии ($p=0,006$, ОШ=7,47, 95% ДИ [1,8–30,9]), замедление основной активности на ЭЭГ ($p=0,013$, ОШ=5,54, 95% ДИ [1,44–21,2]) и сопутствующие когнитивные нарушения ($p=0,022$, ОШ=25,7, 95% ДИ [1,61–413,0]) имели прямую связь с вероятностью развития РАС. Характеристики каждого из факторов представлены в табл. 2. На рис. 2 представлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (1).

Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рис. 3. Площадь под ROC-кривой составила $AUC=0,87\pm0,04$ (95% ДИ: 0,79–0,95). Значение логистической функции (1) в точке cut-off – 39,7%. При значениях Р выше или равных 39,7% определялся высокий риск развития РАС, а при значениях $P<39,7\%$ – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 87,2% и 74,4% соответственно.

Таблица 2
Характеристики связи предикторов модели (1) с вероятностью развития РАС у пациентов с генетической эпилепсией

Предикторы	Нескорректированное ОШ		Скорректированное ОШ	
	COR; 95% CI	p	AOR; 95% CI	p
X-сцепленный тип наследования	6,49; 1,38–30,4	0,011*	20,5; 1,72–243,6	0,017*
Вентрикуломегалия	4,52; 1,74–11,8	0,002*	7,47; 1,8–30,9	0,006*
Замедление основной активности на ЭЭГ	5,17; 1,92–13,9	0,001*	5,54; 1,44–21,2	0,013*
Когнитивные нарушения	26,0; 3,23–209,3	<0,001*	25,7; 1,61–413,0	0,022*

Примечание: * различия статистически значимы, $p<0,05$.

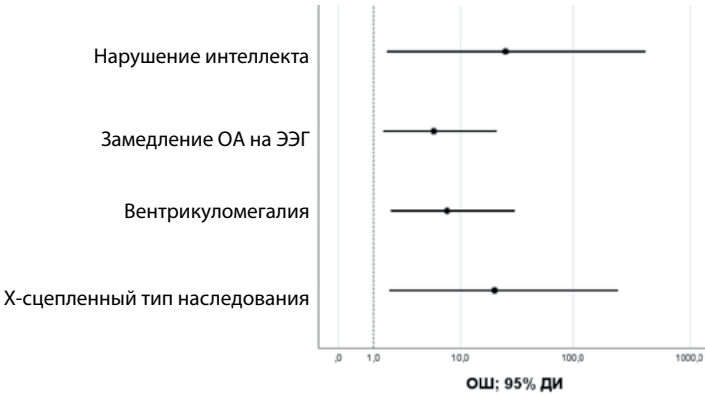


Рис. 2. Скорректированное ОШ с 95% ДИ для предикторов развития аутизма при генетической эпилепсии

Примечания: ОА – основная активность, ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

Fig. 2. Adjusted OR with 95% CI for predictors of autism in genetic epilepsy

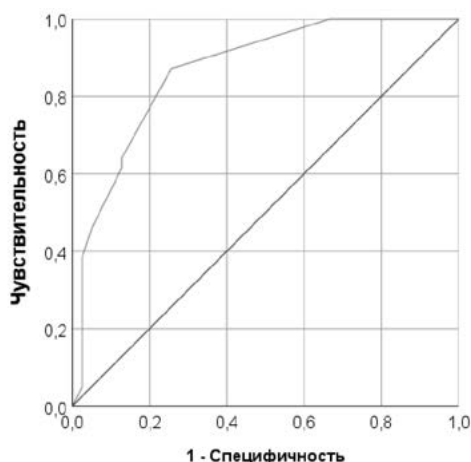


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития РАС при генетической эпилепсии от значений прогностической функции (1)
Fig. 3. ROC-curve characterizing the dependence of the development of ASD in genetic epilepsy on the values of the prognostic function (1)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство исследований демонстрируют распространенность РАС среди пациентов с эпилепсией от 4 до 22% [6–8]. Такая разбежка обусловлена различным дизайном исследования, величиной выборки, возрастом изучаемых пациентов, включением/исключением пациентов с генетической патологией с заведомо высоким риском развития когнитивных нарушений (например, туберозный склерозный комплекс) [3]. Вместе с тем при анализе частоты встречаемости РАС при отдельных генетических синдромах, проявляющихся эпилепсией, распространенность аутизма значительно возрастает. Так, по данным ряда публикаций, РАС встречается у 80% пациентов с синдромом Ретта, у 25% с синдромом ломкой X-хромосомы, у 20% с туберозным склерозным комплексом, у 80% с синдромом Фелан – МакДермид [9, 13], у 20% пациентов с STXBP1-энцефалопатией [11], 20% – с PCDH19-эпилепсией [14] и у 61,5% с синдромом Драве [15].

Наши данные также демонстрируют высокую частоту встречаемости аутизма (57,9%), что обусловлено характером выборки: многие пациенты имели такие генетические синдромы, как синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром Драве и др., которые часто сопровождаются выраженными когнитивными нарушениями, фармакорезистентной эпилепсией и двигательными расстройствами.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что наличие когнитивных нарушений существенно повышает риск развития РАС у пациентов с эпилепсией [6–8]. Наши данные подтверждают эту зависимость: интеллектуальные расстройства повышали вероятность развития РАС в 26,0 [95% ДИ: 3,23–209,3] раза, сохраняя свою высокую значимость в прогностической модели.

Вероятность развития РАС зависит и от типа наследования. По нашим данным, X-сцепленный тип наследования повышал риск развития аутизма в 6,49 раза [95% ДИ:



1,38–30,4] и также вошел в число независимых факторов прогностической модели. Это обусловлено тем, что в числе X-сцепленных синдромов значатся такие заболевания, как синдром Ретта, PCDH19-эпилепсия, CDKL5-эпилептическая энцефалопатия и нейродегенерация с накоплением железа 5-го типа (WDR45). Все перечисленные генетические синдромы имеют высокую частоту как когнитивных нарушений, так и РАС [9, 14].

Согласно одному из самых крупных метаанализов ENIGMA, изучавшему данные нейровизуализации у 1571 пациента с аутизмом и у 1651 человека без РАС в возрасте от 2 до 64 лет, выявлено, что при РАС чаще наблюдалось расширение боковых желудочков и субарахноидального пространства, утолщение коры в лобных отделах и истончение в височных долях. Пациенты с РАС также имели меньший объем подкорковых ядер (бледного шара, скорлупы и миндаля) [16]. В нашем исследовании мы анализировали связь РАС с вентрикуломегалией, расширением субарахноидального пространства, наличием структурных аномалий мозга и установили, что только наличие вентрикуломегалии повышало риск развития РАС у пациентов с генетической эпилепсией.

Изменения на электроэнцефалограмме у пациентов с РАС встречаются в 30% случаев. Это могут быть как неэпилептиформные аномалии в виде асимметрии и замедления основной активности, так и эпилептиформные – спайки, острые волны, спайк-волновые комплексы, полиспайки [17]. По нашим данным, только замедление основной активности имело прогностическое значение, в то время как наличие интериктальной эпилептиформной активности и продолженная эпилептиформная активность в фазу глубокого сна не повышали риск развития РАС.

Ряд авторов считают, что ранний дебют эпилептических приступов также значительно повышает риск развития аутизма [18, 19]. В нашем исследовании такой зависимости не получено.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие связи между вероятностью развития РАС и такими характеристиками течения эпилепсии, как возраст дебюта приступов, их частота, продолжительность максимальной ремиссии, тип эпилептических припадков, наличие фармакорезистентности, свидетельствует о том, что и аутизм, и эпилепсия являются следствием нарушения функционирования нейронов, вызванного той или иной мутацией.

Исходя из предикторов, вошедших в прогностическую модель, представляется маловероятным предотвращение развития РАС у пациентов с генетической эпилепсией с влиянием только на лечение эпилептических приступов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. Available at: <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
2. American psychiatric association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition*. Washington: American Psychiatric Publishing. 2013:50–53. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
3. Buckley A.W., Holmes G.L. Epilepsy and Autism. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016;6(4): a022749. doi: 10.1101/cshperspect.a022749
4. Woollfenden S., Sarkozy V., Ridley G. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder – epilepsy and mortality. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2012;54(4):306–312. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04223.x
5. Selassie A.W., Wilson D.A., Martz G.U. Epilepsy beyond seizure: a population-based study of comorbidities. *Epilepsy Res.* 2014;108(2):305–315. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2013.12.002

6. Berg A.T., Plioplys S., Tuchman R. Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study. *J. Child. Neurol.* 2011;26(5):540–547. doi: 10.1177/0883073810384869
7. Geerts A., Brouwer O., Donselaar C. Health perception and socioeconomic status following childhood-onset epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia.* 2011;52(12): 2192–2202. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03294.x
8. Reilly C., Atkinson P., Das K.B. Screening for mental health disorders in active childhood epilepsy: population-based data. *Epilepsy Res.* 2014;108(10):1917–1926. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.09.028
9. Lee B.H., Smith T., Paciokowski A. Autism spectrum disorder and epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav.* 2015;47:191–201. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.03.017
10. Lee H., Kang H.C., Kim S.W. Characteristics of late-onset epilepsy and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *Korean Journal of Pediatrics.* 2011;54(1):22–28. doi: 10.3345/kjp.2011.54.1.22
11. Stamberger H., Nikanorova M., Willemsen M.H. STXBP1 encephalopathy. *Neurology.* 2016;86(10):954–962. doi: 10.1212/wnl.0000000000002457
12. Stafstrom C.E., Benke T.A. Autism and epilepsy: exploring the relationship using experimental models. *Epilepsy currents.* 2015;15(4):206–210. doi: 10.5698/1535-7511-15.4.206
13. Samanta D. PCDH19-related Epilepsy Syndrome: A comprehensive Clinical Review. *Pediatric Neurology.* 2020;105:3–9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.009
14. Amiet C., Gourfinkel-An I., Bouzamondo A. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol. Psychiatry.* 2008;64(7):577–582. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.030
15. Berkvens J.J., Veugen I., Veendrick-Meekes M.J. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy Behav.* 2015;47:11–16. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.057
16. Thompson P.M., Jahanshad N., Ching C.R.K. ENIGMA and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl. Psychiatry.* 2020;10:100. doi: 10.1038/s41398-020-0705-1
17. Resendiz-Aparicio J.C., Coiscou-Dominguez N.R., Yanez-Acosta L. Epileptiform activity in psychiatric disorders in children. *Rev. Neurol.* 2008;46(11):660–663.
18. Saemundsen E., Ludvigsson P., Hilmarsdottir I. Autism spectrum disorders in children with seizures in the first year of life – a population-based study. *Epilepsia.* 2007;48(9):1724–1730. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01150.x
19. Saemundsen E., Ludvigsson P., Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia.* 2008;49(11):1865–1870. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01688.x