

На фоне терапии сертиндолом все когнитивные параметры, в первую очередь моторные навыки (наиболее рано) и исполнительная функция, претерпели положительные изменения.

Таким образом, обнаружен ряд характерных особенностей влияния изученных препаратов на динамику нейрокогнитивного дефицита, что свидетельствует об их различном в этом отношении спектре психотропной активности.

Однако терапия когнитивных нарушений не может быть только медикаментозной: существенное значение у таких пациентов приобретают психосоциальные лечебно-реабилитационные воздействия [10]. Разработанные подходы [7] включают ряд последовательных этапов: определение мишеней вмешательства (профиль нейрокогнитивного дефицита), а

также относительно сохранных функций; выбор формы и методов тренинга с определением оптимального времени вмешательства; анализ динамики состояния пациента и эффективности медикаментозного и психосоциального лечения.

В настоящее время вслед за накоплением новых данных и изменениями в понимании природы шизофрении (биопсихосоциальный подход) можно проследить и смещение акцентов в терапевтических и реабилитационных мероприятиях. И диагностика (нейропсихологическая), и лечение должны быть проведены как можно раньше. Точкой приложения усилий становится нейрокогнитивный дефицит, а целью терапевтических воздействий — не только редукция симптомов, но и повышение социальной компетентности пациента, что достижимо при улучшении когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cahn W., Hulshoff H., Kahn R. et al. Brain volume changes in first episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2002;59:1002–10.
2. Cahn W., van Haren N.E., Hulshoff P.H.E. et al. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. Br J Psychiatry 2006;189:381–2.
3. Van Haren N.E., Cahn W., Hulshoff P.H.E. Schizophrenia as a progressive brain disease. Eur Psychiatry 2008;12:72–80.
4. Магомедова М.В. Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003; 142 с.
5. Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К. Динамика нейрокогнитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5-летнего катамнеза. Соц клин психиатр 2008;18(2):15–26.
6. Зайцева Ю.С. Первый психотический эпизод: пятилетнее катамнестическое клинико-нейропсихологическое исследование: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010;223 с.
7. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь). М., 2010;542 с.
8. Филатова Т.В. Особенности познавательной деятельности при эндогенных депрессиях с «ювенильной астенической несостоятельностью»: Дис. ... канд. психол. наук. М., 2000;49 с.
9. Лурья А.П. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 1973;384 с.
10. Galderisi S., Piegari G., Mucci A. et al. Social skills and neurocognitive individualized training in schizophrenia: comparison with structured leisure activities. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2010;260(4):305–15.

Н.В. Симашкова, Т.П. Ключник, Л.П. Якупова, А.А. Коваль-Зайцев, М.В. Лобачева

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Мультидисциплинарная клиничко-биологическая характеристика гиперкинетических расстройств при детском аутизме

Обсуждается современное состояние проблемы формирования приобретенного гиперкинетического расстройства поведения при психотических формах расстройств аутистического спектра. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) при детском аутизме (детском психозе) имеет патопсихологические маркеры в виде когнитивного дизонтогенеза с отставанием мелкой моторики и зрительно-двигательной координации, нейрофизиологические маркеры в виде высокого индекса сенсомоторного ритма, иммунологические маркеры в виде сохранения повышенных показателей врожденного иммунитета при ремиссии (активность лейкоцитарной эластазы, уровень белков острой фазы воспаления — α -ПИ и СРБ).

Гетерогенность синдрома СДВГ требует выделения его нозологических вариантов для создания четких дифференцированных алгоритмов абилитации, основанных на принципах доказательной медицины с использованием мультидисциплинарных клиничко-биологических характеристик.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, аутизм, психотические расстройства, дизонтогенез, маркеры.

Контакты: Наталья Валентиновна Симашкова simashkovanv@mail.ru

Multidisciplinary clinical and biological characteristics of hyperkinetic disorders in childhood autism

N.V. Simashkova, T.P. Klyushnik, L.P. Yakupova, A.A. Koval-Zaitsev, M.V. Lobacheva
Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper discusses the state of development of acquired hyperkinetic disorder in psychotic forms of autistic spectrum disorders. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood autism (childhood psychosis) has pathopsychological markers as cognitive disontogenesis

with delays in fine motor activity and visual motor coordination, neurophysiological markers as a high index of sensor motor rhythm, and immunological markers as preserved higher parameters of innate immunity in remission (the activity of leukocytic elastase, the level of acute phase proteins, such as α -PI and C-reactive protein).

The heterogeneity of ADHD requires that its nosological entities be identified to create clear differentiated habilitation algorithms in accordance with the principles of evidence-based medicine, by applying the multidisciplinary clinical and biological characteristics.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, autism, psychotic disorders, disontogenesis, markers.

Contact: Natalia Valentinovna Simashkova simashkovav@mail.ru

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и расстройства аутистического спектра (РАС) — ключевые проблемы детской психиатрии. Эти нарушения характеризуются наиболее высокой распространенностью среди детей и подростков (СДВГ — 5% [1], РАС — от 0,5 до 1% [2]), важным медицинским и социальным значением и нуждаются в дальнейшем изучении в мультидисциплинарных клинико-биологических исследованиях из-за недостаточной разработанности реабилитационных подходов и стандартов оказания помощи. Относящиеся к разным рубрикам МКБ-10 (РАС — F84, СДВГ — F90), они встречаются одновременно у 80% больных и отмечаются при разных нозологиях [3, 4].

Гиперкинетические расстройства (ГР) в отечественной литературе довольно часто отождествляются или подменяются диагностической категорией, принятой в DSM-IV-TR: Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), или СДВГ [5]. Дети с ГР отличаются гиперактивностью, импульсивностью, невнимательностью, когнитивными нарушениями и поведенческими расстройствами, приводящими к социальной дезадаптации.

Коморбидные ГР — одни из самых частых нарушений при РАС, они наблюдались у 20—50% детей по данным эпидемиологических исследований и у 30—80% по данным клинических исследований [4].

Принятые международные классификации (МКБ-10, DSM-IV-TR) не позволяют поставить двойной диагноз. С нейробиологической же точки зрения (по данным нейропсихологических, нейровизуальных и генетических исследований) РАС и ГР могут встречаться одновременно [4].

В России принята классификация ГР в соответствии с МКБ-10 (1995) [6], в которой в рубрике «Гиперкинетические расстройства F90» выделяют:

- нарушения активности и внимания — F90.0;
- гиперкинетическое расстройство поведения — F90.1;
- другие гиперкинетические расстройства — F90.8;
- гиперкинетическое расстройство неуточненное — F90.9.

ГР объединены по феноменологическому принципу. ГР не имеют надежных **диагностических маркеров** и четко определенных границ. Это общая проблема психоневрологических расстройств, выделенных по феноменологическому принципу. Диагноз ставится на основании качественных характеристик, которые носят описательный характер либо базируются на наличии ряда стандартных поведенческих стереотипов, встречающихся с определенной частотой в том или ином возрасте и приводящих к нарушению социального функционирования.

Общепризнанной концепции **этиологии и патогенеза** СДВГ не существует, поскольку в его развитии играют роль как биологические, генетические, так и средовые факторы. Важное социальное значение проблемы обу-

словливает поиск патогенетических механизмов и нейробиологических маркеров СДВГ.

Вклад **генетических факторов** в этиологию синдрома составляет примерно 80%, что подтверждено при изучении генома человека. Опубликованы данные, свидетельствующие о передающихся по наследству генетических изменениях на хромосоме 11 у 49% детей с СДВГ. Изучение семейных родословных обнаружило более высокую встречаемость СДВГ у монозиготных близнецов по сравнению с гетерозиготными. Риск ГР выше у больных, чьи родители (один или оба) в детстве страдали СДВГ. Частота синдрома у братьев и сестер значительно превышает среднюю для детского населения [7, 8].

Среди факторов риска ГР — *pre- и перинатальные воздействия на плод* (инфекции, внутриутробная гипоксия, резус-конфликт, родовая травма и др.), а также *постнатальные* (различные повреждения головного мозга вследствие травм, хронических заболеваний, алиментарного дефицита, в частности витаминов, минералов, токсических факторов [3, 4]) и *социально-психологические* (сложные внутрисемейные отношения, гипердинамика в окружении ребенка) причины [9].

По мнению большинства исследователей, при СДВГ имеется ряд особенностей префронтально-стриато-таламо-кортикальных зон головного мозга, что подтверждается данными *магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии*. Предполагают, что причиной СДВГ могут быть отклонения в процессе кортикогенеза [10].

При исследовании функционального состояния ЦНС с помощью *количественной электроэнцефалографии* (ЭЭГ) у больных с СДВГ выявляются нарушения в организации сенсомоторных мю-ритмов. Отмечается дефицит сенсомоторного альфа-ритма, что свидетельствует о недостаточности процессов торможения в сенсомоторной системе. В ряде исследований обнаружено усиление тета-активности преимущественно в лобных областях, что может указывать на задержку созревания префронтально-стриатумной системы. Это ведет к повышению активности сенсомоторной коры и обуславливает клинические проявления СДВГ [11].

ГР редко встречаются изолированно, более чем в 50% случаев они сочетаются хотя бы с одним сопутствующим психическим и психоневрологическим расстройством [4].

Сочетанными нарушениями при СДВГ являются: специфические расстройства развития экспрессивной и репетитивной речи (F80) — у 88% детей [12]; РАС — до 80% [13, 4], расстройства поведения (F91) — до 40% [14, 15]; тревожные расстройства (F93) — до 38% [16]; специфические расстройства развития школьных навыков (F81), в том числе дислексия, дисграфия, дискалькулия — до 25% [15]; депрессивные расстройства (F32.0) — до 18% [16]; энурез, энкопрез (F98.0, F98.1) — 14% [3]; тикозные расстройства (F95) — до 11% [17]. ГР у детей, базирующиеся на диагностических критериях

МКБ-10 (1995), отмечают также при многих психических и неврологических заболеваниях: детском аутизме (F84.0); шизотипическом расстройстве (F21); резидуально-органическом поражении ЦНС (F06.8); умственной отсталости с чертами аутизма при установленных генетических наследственных синдромах: Мартина—Белла, Вильямса, Смита—Мажениса и др. (F84.11, F70); синдроме Ретта (F84.2).

В данном исследовании основное внимание уделено СДВГ при РАС в связи с его значительной распространенностью в детской популяции; общими нарушениями в системе «лобная кора—стриатум—теменная кора—мозжечок» при РАС и СДВГ (по данным нейровизуализации), высокой генетической обусловленностью (76% случаев при СДВГ и в 80% — при РАС).

Материалы многолетних исследований (1984—2011) аутизма в Научном центре психического здоровья РАМН (НЦПЗ РАМН) на выборке из 4500 больных показали (рис. 1), что более чем в 60% случаев РАС связаны с проявлениями психозов различного генеза, основное место (35%) среди которых занимал детский психоз (ДП), при этом кататонические расстройства (КР) являлись ведущими в клинической картине приступа, а ГР — при ремиссии.

Пациенты и методы. С использованием клиничко-динамического, патопсихологического, нейрофизиологического, иммунологического методов обследовано 64 больных (12 девочек и 52 мальчика) в возрасте от 3 до 12 лет с психотическими формами ДА (F84.02 МКБ-10, 1995), имевших кататонические приступы с формированием приобретенного ГР поведения в стадии ремиссии (F90.1 МКБ-10), проходивших реабилитацию в дневном полустационаре и амбулаторном отделе НЦПЗ РАМН в 2006—2011 гг.

Инструментальные методы диагностики аутистических расстройств: Childhood Autism Rating Scale (CARS) [18] — рейтинговая шкала детского аутизма, стандартизированный инструмент оценки выраженности аутизма по 15 параметрам (степени выраженности: отсутствие аутизма, легкая/умеренная или тяжелая степень), PsychoEducational Profile (PEP) [19], психологообразовательный тест, комплексная оценка по 12 субшкалам психического возраста, когнитивных функций и выраженности аутизма у детей с РАС, умственным недоразвитием.

Результаты и их обсуждение. Клиническая оценка ДП (F84.02). Манифестные кататонические приступы возникали в первые 3 года жизни на фоне диссоциированного дизонтогенеза или нормального развития. КР занимали ведущее место в приступе, носили генерализованный характер. Больные были возбуждены, однообразно бегали по

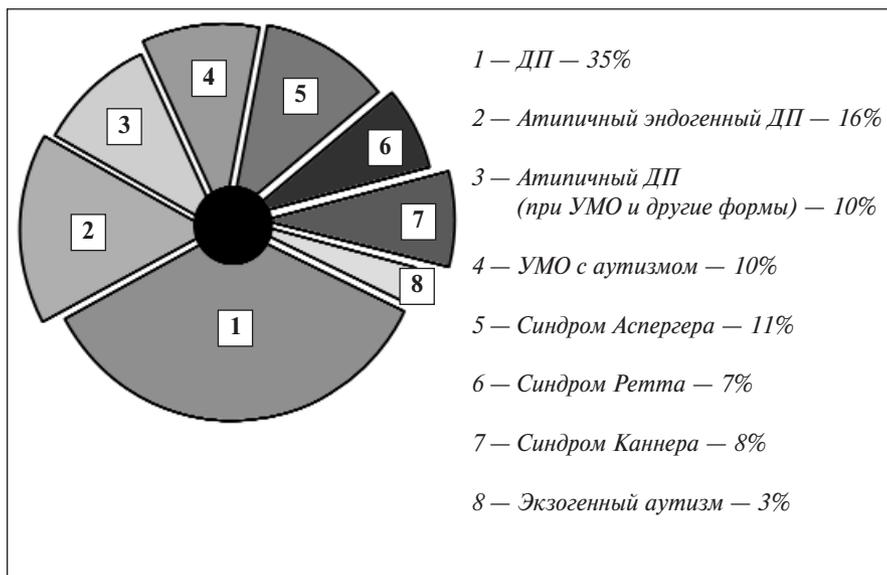


Рис. 1. Гетерогенность аутизма у 4500 больных. УМО — умственная отсталость

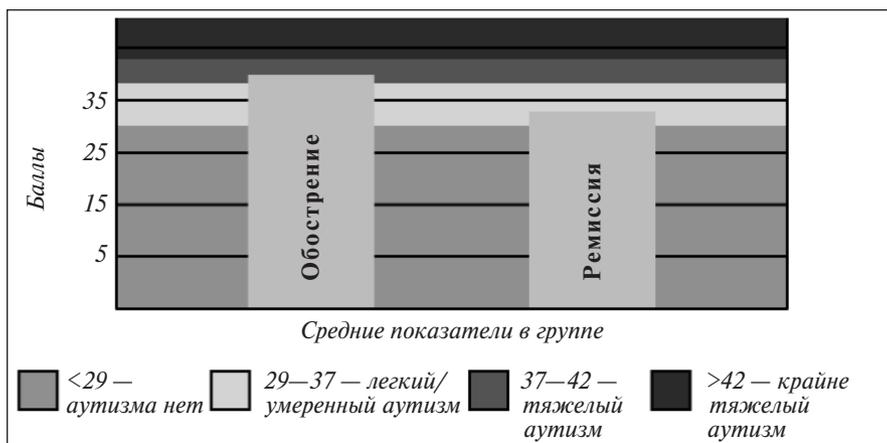


Рис. 2. Выраженность аутизма по шкале CARS у пациентов с ДП

кругу или по прямой, кружились, раскачивались, подпрыгивали, карабкались наверх с «ловкостью обезьяны», хватали и выбрасывали предметы. Временами больные ходили на резко распрямленных в коленных суставах ногах, с трудом спускались с лестницы (малые неврологические знаки), просились на руки, затем вновь совершали пробежки. Наблюдался шаг с опорой не на всю ступню, а лишь на ее внутренний или наружный край, на носки. Больные стереотипно перебирали пальцами рук, разводили их веером, потряхивали кистями. Мышечный тонус был изменчивым (от гипертонии к гипотонии). Моторное возбуждение сопровождалось негативизмом. Речь была смазанная, бессвязная, с персеверациями, эхолалиями. Больные говорили шепотом или внезапно пронзительно кричали. Продолжительность манифестных приступов — от 2 до 3 лет.

Сочетание КР с аутизмом при ДП приостанавливало физиологическое развитие ребенка на протяжении манифестного приступа и способствовало формированию вторичной задержки психического развития.

В состоянии ремиссии у больных проявлялся гиперкинетический синдром как вторичное негативное рас-



Рис. 3. Динамика когнитивных функций и аутистических проявлений у больных ДП

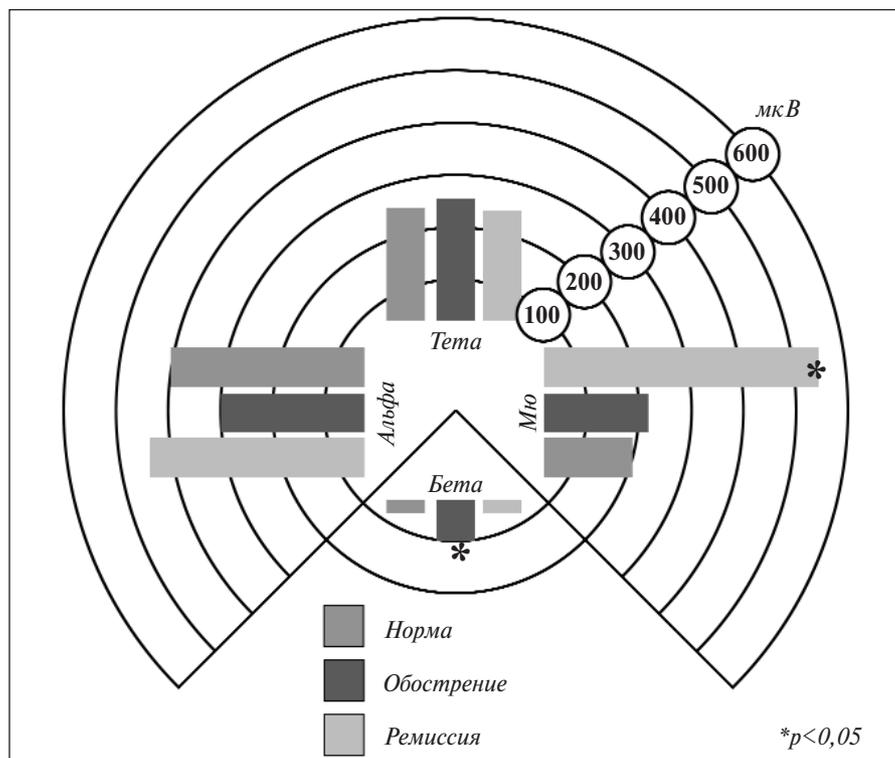


Рис. 4. Нейрофизиологические маркеры (спектральные мощности основных ритмов ЭЭГ) у пациентов с ДП

стройство на выходе из кататонии. Дети не могли усидеть на месте, бегали, прыгали, ерзали на стуле во время занятий. Избыточная двигательная активность сочеталась с импульсивностью, нарушениями внимания. Растормаживались стереотипные примитивные влечения (удерживание стула, мочеиспускания), отмечались особенности пищевого поведения (избирательность в еде, анорексия, булимия).

У больных частично преодолелась задержка психического развития, сохранялся когнитивный дизонтогенез, при эмоциональном напряжении возникал мимолетный «комплекс оживления» с резидуальными двигательными стереотипиями, которые удавалось прервать замечанием, переключить на другие виды деятельности.

Динамика аутизма. Выраженность аутизма (рис. 2) в психозе по шкале CARS составляла в среднем 37,2 балла (нижняя граница тяжелого аутизма), а при ремиссии она достоверно уменьшалась — 32,8 балла.

Патопсихологическая оценка. Обнаружена положительная динамика когнитивных функций (в среднем с 49 до 57,7 балла) и аутистических проявлений (в среднем с 16,5 до 22,7 балла) у больных ДП в процессе направленной абилитации при ремиссии, что представлено на рис. 3 (чем выше балл, тем лучше результат). Отмечено улучшение когнитивных функций по всем субшкалам РЕР на 15—30% ($p < 0,03$), исключение составляли мелкая моторика и зрительно-двигательная координация, что, по-видимому, связано с приобретенными моторными нарушениями в форме гипердинамического синдрома [20]. Констатировано уменьшение выраженности аутистических проявлений на 20—55% ($p < 0,001$).

Нейрофизиологическая оценка. Установлено, что у пациентов с ДП, манифестирующим КР, альфа-ритм в большинстве случаев был достаточно регулярным, иногда имел неравномерную или повышенную частоту. Усиления тета-ритма никогда не наблюдалось. Повышение бета-активности отмечалось в 40% случаев и коррелировало с остротой состояния в приступе [21]. Отсутствие выраженного тета-ритма и наличие альфа-ритма подтверждали благоприятный прогноз.

Обращало на себя внимание то, что у больных ДП на выходе из кататонического приступа (в состоянии ремиссии), когда КР сменялись гипердинамическим синдромом с поведенческими нарушениями и дефицитом внимания, на ЭЭГ наряду с уменьшением бета-ритма отмечалось появление сенсомоторного мю-ритма. Этот ритм был выражен даже более значительно, чем основной альфа-ритм, а его спектральная мощность превышала норму (рис. 4).

Иммунологическая оценка. Результаты исследования маркеров воспаления в крови у пациентов с ДП в острой стадии (кататонический приступ) и во время ремиссии (ГР) свидетельствовали о том, что при ДП в приступе имела место преимущественно активизация врожденного иммунитета (увеличение активности лейкоцитарной эластазы — ЛЭ — как фактора воспаления и повышение уровня острофазных белков) и не прослеживалась активизация приобретенного иммунитета (увеличение уровня аутоантител к нейроантигенам с наличием аутоиммунных компонентов в периферической крови) [22].

При ремиссии наблюдалось снижение уровня ЛЭ по сравнению с активной стадией заболевания, которое не достигало контрольных значений у пациентов с ДП. Уровень белков острой фазы воспаления (α_1 -ПИ и СРБ) у пациентов с ДП в стадии ремиссии был также достоверно повышен по сравнению с контролем, что, вероятно, находило клиническое отражение в сохранении приобретенного ГР с поведенческими нарушениями. Нормативные показатели приняты за 100% (рис. 5).

Фармакотерапия. Нозологическая гетерогенность СДВГ диктовала необходимость дифференцированного подхода к терапии. При энцефалопатических и смешанных вариантах СДВГ ведущими в терапии являлись ноотропные препараты. Препаратом выбора при смешанных формах СДВГ, коморбидных с тревожными, аффективными расстройствами, тиками, энурезом и др., и при низкой эффективности ноотропных средств являлся атомoksetин (страттера), и лишь в 10% случаев используют малые нейрелептики. При приобретенном варианте СДВГ и детском аутизме ноотропные препараты (пантагам, фенибут, ноотропил), нейротрофические и нейропротективные (церебролизин, кортексин, семакс 0,1%), многокомпонентные (элькар) средства сочетали с базисной терапией типичными и атипичными нейрелептиками, направленной на купирование продуктивных КР (аминазин, тизерцин тералиджен, соннапакс, хлорпротиксен) и преодоление когнитивных нарушений (трифтазин, этаперазин, азалеπτин, рислолепт). Применение страттеры при лечении нажитого варианта СДВГ при детском аутизме противопоказано, так как вызывает обострение болезни. Помимо фармакотерапии, обязательно проводили немедикаментозное лечение, которое включало психологическую, педагогическую, нейропсихологическую коррекцию (рис. 6).

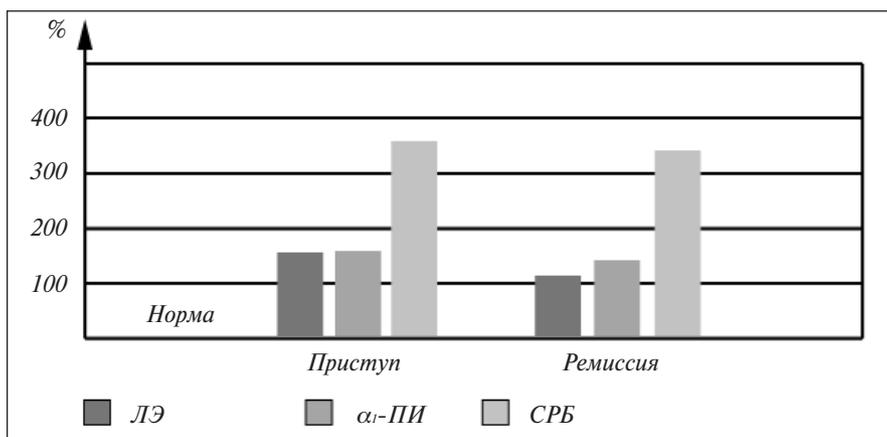


Рис. 5. Маркеры воспаления в крови пациентов с ДП

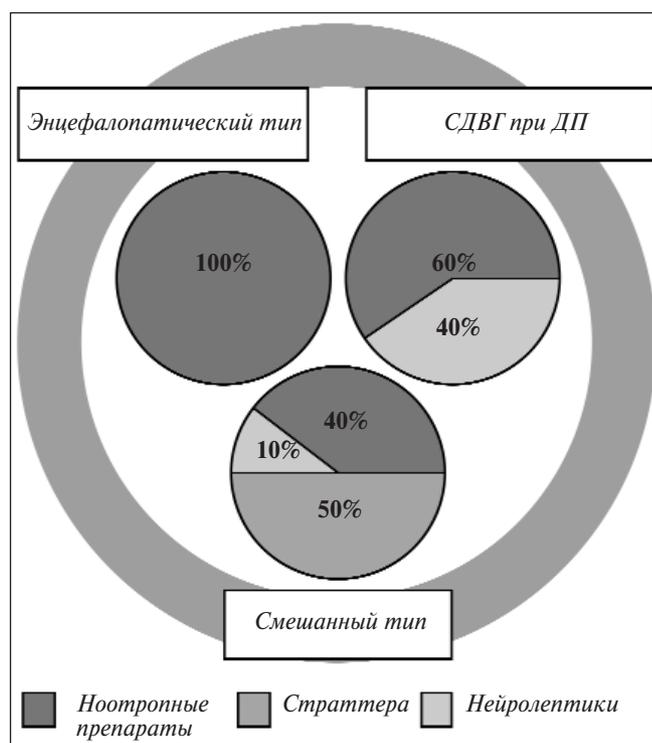


Рис. 6. Фармакотерапия СДВГ

Итак, при ДП (в рамках детского аутизма) в состоянии ремиссии после манифестных кататонических приступов формируется ГР поведения.

СДВГ при детском аутизме имеет патопсихологические маркеры в виде когнитивного дизонтогенеза с отставанием мелкой моторики и зрительно-двигательной координации, нейрофизиологические маркеры в виде высокого индекса сенсомоторного ритма, иммунологические маркеры в виде сохранения повышенных показателей врожденного иммунитета в стадии ремиссии: активности ЛЭ, уровня белков острой фазы воспаления (α_1 -ПИ и СРБ).

Гетерогенность синдрома СДВГ обуславливает необходимость его подразделения при разных нозологиях. Это важно для создания четких дифференцированных алгоритмов абилитации, основанных на принципах доказательной медицины с использованием мультидисциплинарных клинико-биологических характеристик.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М.: Академия, 2005;256 с.
2. Gillberg C. Autism spectrum disorders. In: 16th World Congress of International Association for child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. (Berlin, 22—26 August, 2004). Darmstadt, 2004.
3. Сухотина Н.К. Гиперкинетические расстройства у детей и подростков. Детская и подростковая психиатрия: клинические лекции для профессионалов. Под ред. Ю.С. Шевченко. М.: Мед. информ. аг-во, 2011;978 с.
4. Banaschewski T., Poustka L., Holtmann M. Autismus und ADHS über die Lebensspanne. Der Nervenarzt 2011;5:573—81.
5. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders — DSM-IV-TR, 2000.
6. МКБ-10 (1995) — Международная статистическая классификация болезней (10-й пересмотр). Клинические описания и указания по диагностике. Под ред. Ю.Л. Нуллера. Женева, 1995. СПб.: Оверлайд, 1994.
7. Klauck S.M., Poustka L., Chiochetti A. Genetics and animal modeling of autism spectrum disorders. New developments. Der Nervenarzt 2011;5:553—63.
8. Meyer-Lindenberg A. Introduction to topic: Autism spectrum disorders. Der Nervenarzt 2011;5:551—2.
9. Баркли Рассел А. Дети с вызывающим поведением: клиническое руководство по обследованию ребенка и тренингу родителей. Под ред. Н.Н. Заваденко. М., 2011;272 с.
10. Dziobek I., Köhne S. Brain imaging in autism spectrum disorders. A review. Der Nervenarzt 2011;5:564—72.
11. Григорьева Н.В. Клинико-электроэнцефалографическое исследование детской гиперактивности с дефицитом концентрации внимания. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999;25 с.
12. Андрусенко И.В., Агарков А.П., Агарков А.А. Гиперкинетические расстройства у детей и коморбидные состояния: этиология, патогенез, клиника, комплексный подход к реабилитации. Сиб мед журн 2006;21(5):125—8.
13. Симашкова Н.В. Атипичный аутизм в детском возрасте. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2006;44 с.
14. Брызгунов И.П., Касатикова Е.В. Непоседливый ребенок. М.: Изд-во Ин-та психиатрии, 2002;96 с.
15. Barkley R.A. Taking Charge of ADHD. New York: The Guilford Press, 2010;21.
16. American Psychiatric Association, 1994.
17. Gillberg C., Coleman M. The biology of the autistic syndromes. 3rd ed. London: Cambridge University Press, 2000;330 p.
18. Schopler E., Reichler R.J., Renner B.R. The Childhood Autism Rating Scale (CARDS). Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 1988;1—6.
19. Schopler E., Reichler R.J. Individualized assessment and treatment for autistic and developmentally disabled children. V.1. Psychoeducational profile. Baltimore: Univ Park Press, 1979;15—108.
20. Симашкова Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Зверева Н.В. и др. Когнитивный дефицит в структуре расстройств аутистического спектра. Психиатрия 2010;6:5—15.
21. Симашкова Н.В., Якупова Л.П., Ключник Т.П. Междисциплинарные подходы к проблеме детского и атипичного эндогенного аутизма. В кн.: Матер III Съезда психиатров и наркологов Республики Беларусь «Психиатрия и современное общество», 3—4 декабря 2009 г.;291—3.
22. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В. и др. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра. Журн неврол и психиатр 2011;111(8):51—5.