

Никитина Светлана Геннадьевна
Клинико-патогенетические аспекты дифференциации заболеваний детского возраста: детского аутизма
и шизофрении (мультидисциплинарное исследование) 14.01.06. – «Психиатрия»
Медицинские науки
Д 001.028.01

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр психического здоровья»
115522 Москва, Каширское шоссе, 34
Телефон диссертационного совета: +7 (495) 109-03-69
e-mail: dissovet@ncpz.ru

Дата защиты диссертации – 06.06.2022

Дата размещения диссертации
на официальном сайте ФГБНУ НЦПЗ – 22.02.2020
<http://www.psychiatry.ru/cond/3/diss/2022/291>

На правах рукописи

Никитина Светлана Геннадьевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА: ДЕТСКОГО АУТИЗМА И
ШИЗОФРЕНИИ
(МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)
14.01.06. – «Психиатрия» (Медицинские науки)**

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Симашкова Наталья Валентиновна

Официальные оппоненты:

Макаров Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение детской психиатрии, руководитель.

Корень Евгений Владимирович, кандидат медицинских наук, Московский научно-исследовательский институт психиатрии филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение детской и подростковой психиатрии, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » **июня 2022 года в 11.00** на заседании диссертационного совета Д 001.028.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, дом 34

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» <http://www.ncpz.ru/>

Автореферат разослан «__» апреля 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук



Никифорова Ирина Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ.

Актуальность проблемы исследования. Изучение начального периода течения болезни при детском аутизме и шизофрении у детей, своевременная их диагностика сохраняют свою актуальность до настоящего времени [Макаров И.В. 2019, Соколова Н.Н. 2018, Очнева О.В. 2015] и являются предметом обсуждения между различными научными школами. Согласно классификации МКБ-10 детский аутизм отнесен к рубрике «Общие расстройства психологического/психического развития F84.0», а шизофрения в детском возрасте – к рубрике «Другой тип шизофрении F20.8».

Под начальным этапом заболевания традиционно понимается доманифестный период, включая продромальный этап, манифест заболевания и ранний постманифестный период (первая ремиссия). До сих пор не решен вопрос, возможна ли дифференцировка данных состояний, учитывая скудность клинической картины, бурный рост и формирование нейронных связей у ребенка, широкий возрастной охват групп исследований, трудности при применении психометрических шкал. Кроме того, интерес вызывают и сами нозологии: либо это единое заболевание, либо это два разных заболевания, либо это коморбидность двух состояний [Fernandez, A., Pasquet-Levy, M. et al. 2021; Sporn, A. L., Addington, A. M. et al. 2004; Unenge Hallerbäck M, Lugnegård T, Gillberg C. 2012]. Начиная с Симсон Т.П. и Сухаревой Г.Е., описавших собственно аутистические проявления до развития психоза, взаимоотношения аутизма и шизофрении у детей оставались неопределенными, то смыкаясь между собой, то расходясь на две нозологии [Rutter M., Schopler E. 1988; Volkmar F., Jackson S. 2019, Симсон Т.П. 1929, Сухарева Г.Е. 1937]. К концу XX века аутизм был полностью отделен от шизофрении, а сама возможность возникновения шизофрении и кататонии в раннем детском возрасте поставлена под сомнение [Volkmar F., Jackson S. 2019]. В последних работах было высказано предположение, что расстройства аутистического спектра могут являться специфичным преморбидным фенотипом для шизофрении в детском возрасте [Driver D.I., Thomas S. Et al. 2020]. Отсутствие единого мнения на процессы, происходящие при нарушении онтогенетического развития ребенка, также создают проблемы с классификацией и трудности с постановкой диагноза. «Путаницу» вносят и такие понятия как «аутизм», «кататония» и «детский психоз», что нашло отражение в современной концепции «железного треугольника» психопатологии у детей и подростков [Shorter E, Wachtel LE. 2013]. Неясно, что считать негативными нарушениями в раннем детском возрасте, каковы самые ранние сроки их формирования; а также каковы критерии когнитивных нарушений при разных формах когнитивного дизонтогенеза, когнитивного дефицита, когнитивного дефекта в рамках детского аутизма и шизофренического процесса у детей дошкольного и раннего школьного возраста.

Кроме того, остается открытым вопрос о привлечении биологических

маркеров с целью ранней дополнительной диагностики, включая «Нейро-иммуно-тест» [Клюшник Т.П. и др. 2016], гемостазиограмму, электроэнцефалографию, поиск дополнительных поражающих агентов (свободная ДНК), и варибельности экспрессии генов сигнальных молекул [Upthegrove R., Khandaker G.M. 2020; Baglioni C., Nanovska S., Regen W. et al. 2016; Никитина С.Г., Ершова Е.С., Чудакова Ю.М., Шмарина Г.В., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Костюк С.Э., Модестов А.А., Рожнова Т.М., Ижевская В.Л., Костюк С.В., Симашкова Н.В. 2021; Бруссов О.С., Симашкова Н.В., Карпова Н.С. и др. 2019]. Высокая частота выявляемости указанных выше нозологий тесно связана с возрастанием интереса к проблеме, а, следовательно, требует более пристального наблюдения и настороженности первого звена здравоохранения, что доказано проведенными скринингами и психообразовательной работой с родителями. Своевременная диагностика позволит выявлять болезнь на ранних этапах, снизить число «ошибочных» диагнозов и, как следствие, улучшить качество жизни пациентов путем назначения адекватной и последовательной терапии.

Степень разработанности темы исследования. Большинство клинических исследований, посвященных дифференциальной диагностике между аутизмом и шизофренией в детском возрасте, активно проводились в 60е-80е гг. XX века. К началу 90-х годов, после выхода DSM-III-R, разработка темы ранней шизофрении у детей была приостановлена, внимание исследователей было сосредоточено на изучении детского аутизма. В течение последних десяти лет в связи с накоплением новых данных в области биологической психиатрии, вновь возник интерес к проблеме разграничения двух нозологий. Был выполнен ряд работ, посвященных поиску клинико-биологических маркеров РАС и расстройств шизофренического спектра, как у детей, так и у взрослых [Abrahams B.S., Geschwind D.H. 2008; Chalkia D., Singh L.N., Leipzig J. et al. 2017; Driver D.I., Thomas S., Gogtay N., Rapoport J.L. 2020; Lu P.Y., Huang Y.L., Huang P.C. et al. 2021]. Тем не менее, вопрос дифференциальной диагностики аутизма и шизофрении в раннем детском возрасте остается мало разработанным. В связи с этим, представляется целесообразным изучение клинических и биологических особенностей двух заболеваний в сравнительном аспекте с целью уточнения нозологических границ.

Целью настоящего исследования является мультидисциплинарный анализ детского аутизма и шизофрении в детском возрасте, направленный на их нозологическое разграничение, клинико-биологическую оценку доказательных маркеров болезни, разработку новых подходов к терапии и реабилитации пациентов.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Выявить феноменологические особенности, имеющие диагностическое значение, у больных детским аутизмом и шизофренией с началом заболевания в детском возрасте,
2. Оценить патохарактерологические особенности больных с детским

аутизмом и шизофренией с началом заболевания в детском возрасте

3. Изучить биологические (иммунологические, нейрофизиологические, молекулярно-генетические, тромбодинамические) корреляты при детском аутизме и шизофрении с началом в детском возрасте.

4. Провести дифференциальную диагностику между детским аутизмом и шизофренией с началом в детском возрасте, основываясь на выделенных клинических и биологических маркерах

5. На основе выявленных клинико-биологических корреляций разработать новые дифференцированные подходы к прогнозированию течения болезни, терапии и реабилитации пациентов.

Научная новизна исследования. Впервые в клинико-биологическом аспекте были рассмотрены две нозологии: детский аутизм и шизофрения у детей с целью обоснования их клинико-патогенетических различий. Показана динамика изменения взглядов исследователей на данную проблему, связь выдвинутых теорий с современными представлениями. На протяжении последних десятилетий были предприняты неоднократные попытки описать детский аутизм в отрыве от шизофрении с началом в раннем детском возрасте, что находило отражение в отрицании самой возможности манифестации шизофренического процесса у детей [Anthony E.J. 1962], переносе двух нозологий в одну диагностическую категорию [Башина В.М. 1993, 2005], повышении нижней возрастной границы возраста возникновения шизофрении и опоре на критерии шизофрении у взрослых [American Psychiatric Association, 2013]. В отличие от исследований, рассмотренных выше, в данной работе впервые на двух сплошных выборках пациентов отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ показана возможность развития как аутистического, так и шизофренического процесса у детей дошкольного и младшего школьного возраста, с учетом возрастных особенностей клиники и динамики заболеваний. В данной работе, в отличие от ранее выполненных исследований на взрослой выборке [Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. 2000], впервые была оценена динамика социального функционирования детей с учетом возраста, которая наиболее объективно отражает доброкачественность или злокачественность протекаемого заболевания, что подтверждено статистическими методами исследования.

Выявленные клинико-психопатологические особенности обеих групп описаны с учетом дизонтогенетических нарушений, которые были отражены в других, более ранних исследованиях [Коваль-Зайцев А.А. 2010; Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Хромов А.И. 2014], однако впервые даны в сравнительном аспекте, что позволило продемонстрировать коренное отличие психопатологии аутизма и шизофрении у детей.

В работах последних лет большое внимание уделяется поиску биологических корреляций с клиническими проявлениями психических заболеваний. Авторами подчеркивается роль генетических [Raznahan A., Greenstein D., Lee Y. et al. 2011;

Picci G., Scherf K.S. 2015; Lerer E., Levi S., Salomon S., Darvasi A., Yirmiya N., Ebstein R.P. 2008], иммунных [Eaton W.W., Byrne M., Ewald H. et al. 2006; Pease-Raissi S.E., Chan J.R. 2018; Bauer M.E., Teixeira A.L. 2019] и биохимических [Lam K.S., Aman M.G., Arnold L.E. 2006;] патологических процессов в развитии аутизма и шизофрении. Тем не менее, в большинстве работ рассмотрены результаты изучения лишь частичных аспектов данной проблемы. В настоящей работе впервые на единой выборке детского возраста был проведен комплекс биологических анализов, сопоставленный с данными, полученными в ходе клинического и психопатологического исследований. В работе впервые была оценена роль окислительного стресса и повреждающего фактора окислительной ДНК в крови детей как с аутизмом, так и шизофренией, подтверждена роль аутоиммунных белков и тромбодинамических нарушений в формировании когнитивного дефекта при шизофрении, ранее рассмотренная только на взрослых выборках. Таким образом, была подтверждена гипотеза о сохранности или повреждении компенсаторных механизмов при окислительном стрессе и системном воспалении, что согласуется с ранее проведенными исследованиями в данной области [Brusov O.S., Simashkova N.V., Karpova N.S., Faktor M.I., Nikitina S.G. 2019; Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Шушпанова О.В., Макарова Л.О., Дупин А.М. 2016; Никитина С.Г., Ершова Е.С., Чудакова Ю.М., Шмарина Г.В., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Костюк С.Э., Модестов А.А., Рожнова Т.М., Ижевская В.Л., Костюк С.В., Симашкова Н.В. 2021].

В данном исследовании, в отличие от более ранних работ, в которых внимание авторов было сосредоточено на расстройствах аутистического спектра [Симашкова Н.В., Ключник Т.П., 2016; Volkmar F., Jackson S., Myers J., Chavez A., Zuckerman K. Et al. 2019], впервые были выделены диагностические критерии двух состояний с целью разработки индивидуального маршрута ведения (сопровождения) больных с данными нозологиями и определения границ терапевтического вмешательства.

Теоретическая и практическая значимость исследования. В настоящем исследовании решена задача дифференциальной диагностики детского аутизма и шизофрении в детском возрасте. Результаты проведенного исследования вносят вклад в понимание клинико-биологических механизмов развития детского аутизма и шизофрении в детском возрасте. Сравнительный анализ динамики основных психопатологических симптомов: аутизма и кататонии при катамнестическом наблюдении был сопоставлен с уровнем социального функционирования, что позволяет использовать полученные результаты в качестве диагностического инструмента для дифференциальной диагностики двух состояний при психопатологическом обследовании. Приведенные в данном исследовании биологические маркеры способствуют не только более глубокому пониманию патогенеза заболеваний, но и служат дополнительными диагностическими и прогностическими инструментами, позволяющими на раннем этапе оценить дальнейшую динамику состояния, оценить необходимость и степень

терапевтического вмешательства, а также составить индивидуальный маршрут ведения пациента с целью улучшения качества жизни и наиболее полной интеграции в социум.

Методология и методы исследования. Исследование проводилось в отделе детской психиатрии (руководитель отдела – доктор медицинских наук Н.В. Симашкова). Для решения поставленных задач были использованы 2 выборки общим количеством 115 человек. Выборки представлены пациентами с детским аутизмом (n=62) и шизофренией (n=53), обратившимися за лечением в детское отделение ФГБНУ НЦПЗ (амбулаторно-поликлинически и в стационаре) в 2016-2021 гг. В дальнейшем осуществлялась обработка полученных данных и клинико-динамическое наблюдение за обследованными больными.

Критерии включения: пациенты от 3-х до 15-ти лет (включительно) с диагнозами «Детский аутизм F84.0, F84.02» и «Детский тип шизофрении F20.8»

Критерии невключения: умственная отсталость, обусловленная тяжелыми органическими повреждениями мозга, в том числе у больных с ДЦП, злоупотребление субстанциями, верифицированные генетические аномалии, иные формы РАС, за исключением указанных, наличие аутоиммунных, инфекционных заболеваний в течение 2-х месяцев, предшествующих обследованию.

В работе применялись клинико-психопатологический, патопсихологический¹, психометрический, биологические (нейроиммунологический², молекулярно-генетический³, нейрофизиологический⁴, тромбодинамический⁵, молекулярно-биологический⁶) и статистический методы. Катамнестические сведения собраны из предыдущих историй болезней, по запрошенным выпискам из других стационаров данного профиля, а также предоставленными участковым психиатром выписками из амбулаторной карты. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.2.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Все обследованные больные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало принципам и положениям Хельсинкской декларации 1975 года и ее пересмотренного варианта 2000 года, одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол №314 от 21.10.2016).

¹ Совместно с ст.н.с. отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ клиническим психологом к.п.н. Коваль-Зайцевым А.А.

² Совместно с сотрудниками лаборатории нейроиммунологии в.н.с. к.б.н. Зозулей С.А., н.с. Отман И.Н. Заведующая лабораторией директор НЦПЗ, д.б.н., профессор Ключник Т.П.

³ Совместно с к.б.н. с.н.с. лаборатории клинической генетики Лежейко Т.В. Заведующая лабораторией д.б.н. профессор Голимбет В.Е.

⁴ Совместно с ст.н.с. лаборатории нейрофизиологии Якуповой Л.П. Заведующий лабораторией д.б.н. профессор Изнак А.Ф.

⁵ Совместно с н.с. лаборатории клинической биохимии Карповой Н.С. Заведующий лабораторией к.б.н. Брусов О.С.

⁶ Совместно с ФГБНУ НГМЦ им. Академика Н.П.Бочкова, лабораторией молекулярной биологии (заведующая лабораторией д.б.н. Костюк С.В., исследования проводили в.н.с. к.б.н. Ершова Е.С., в.н.с. к.б.н. Шмарина Г.В., н.с. Пороховник Л.Н., с.н.с. к.б.н. Мартынов А.В., н.с. Чудакова Ю.М.)

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В связи со схожей клинической картиной дифференциальная диагностика состояний включает в себя комплексную оценку как клинических, так и биологических параметров.
2. Детский аутизм и шизофрения в детском возрасте являются двумя отдельными нозологиями со схожей клинической картиной, но имеющие различный дизонтогенез, типологию, динамику состояний и исход.
3. Дизонтогенез определяет качество и выраженность когнитивных нарушений при каждой нозологии.
4. Детский аутизм и шизофрения в детском возрасте имеют разные нейроиммунологические, нейрофизиологические, генетические и тромбодинамические маркеры состояний.
5. Основным направлением терапевтического вмешательства, в связи с ограниченными возможностями фармакологического лечения в детском возрасте, является длительная психологическая реабилитация, логопедическая и дефектологическая коррекция, направленные на улучшение качества их жизни и адаптацию в социуме этого контингента больных.

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается детально разработанным дизайном исследования, комплексным анализом собранного материала, полученного в ходе исследования на репрезентативной выборке, с использованием клинических, патопсихологических и биологических методов обследования, результаты которых статистически обоснованы. Вышеперечисленное обеспечило возможность адекватного решения поставленных целей и задач и определило достоверность результатов и следующих из них выводов.

Основные положения диссертации доложены представлены на Научной конференции молодых ученых, посвященной памяти академика АМН СССР А.В. Снежневского (г. Москва, 24 мая 2018 г.), ежегодной межкафедральной конференции «Ковалевские чтения» на базе кафедры детской психиатрии и психотерапии РМАНПО (г. Москва, 22 ноября 2018 г.), XIV Юбилейной Всероссийской школы молодых ученых в области психического здоровья (17-22 апреля 2019 г.).

Личный вклад автора в работу. Автором был проведен поиск и изучение научной литературы по теме исследования, оценена степень разработки проблемы и освещены различные подходы к ее решению. Автором лично был разработан дизайн исследования, отобрана когорта больных, отвечающая сформулированным критериям включения и невключения. Проведено комплексное клинко-патологическое и клинко-динамическое исследование отобранной когорты больных, выполнена психометрическая оценка их состояния, проведена статистическая обработка психометрических данных. Автором лично были организованы сбор биологического материала для последующих биологических

исследований в лабораториях. Автором лично были оценены полученные результаты, на основании которых были выявлены клинические и биологические различия между двумя группами больных, согласно поставленным задачам. Автор сформулировала и обосновала положения, выносимые на защиту, опубликовала работы по теме исследования. Полученные результаты были оформлены автором в виде диссертационной работы.

Апробация диссертации состоялась «14» декабря 2021 года на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Результаты данного исследования внедрены: ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е.Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы» и РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России».

Публикация результатов исследования. Основные результаты исследования достаточно полно отражены в 12 научных публикациях, 6 из них опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста (основной текст – 181 страница, приложение – 3 страницы) и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 236 наименований (из них отечественных – 71, иностранных – 165). Приведено 5 таблиц, 17 рисунков, 4 клинических наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Вся выборка была разделена на две группы: пациенты, соответствующие критериям МКБ-10 для постановки диагноза «Детский аутизм» и «Шизофрения». Данная систематика была основана на следующих факторах: дизонтогенетические преморбидные особенности, динамика болезненного процесса, сопровождающие его биологические изменения и особенности исходов. К группе с диагнозом по МКБ-10 «Детский аутизм F84» (n=62, из них 41 мальчик, 21 девочка, средний возраст больных 7 ± 3 года) отнесены состояния, развивающихся на почве асинхронного дизонтогенеза и сопровождающиеся приостановкой развития, с тенденцией к преодолению последней. В связи с клинической неоднородностью и течением заболевания, представленной группы было выделено две подгруппы: подгруппа больных детским дезинтегративным аутизмом и подгруппа больных детским психозом.

Подгруппу больных дезинтегративным детским аутизмом составляли 19 человек, из них 15 девочек и 4 мальчика, средний возраст обследуемых 7 ± 3 года. Данная подгруппа характеризовалась наличием ярко выраженных сенсорных нарушений в сочетании с кататонической симптоматикой в виде двигательного

возбуждения и гипердинамии на выходе из состояния. Диссоциированный, асинхронный дизонтогенез у данных больных обнаруживал себя уже на первом году жизни, в виде диссоциации сенсорных сфер по типу «переслаивания» гипо- и гиперчувствительности в области всех анализаторов. Диссоциация сенсорных сфер обуславливала феномен специфического аутистического «отрешения». На втором году жизни при сохраняющихся нарушениях присоединялись явления «малой» кататонии, которые обуславливали приостановку в развитии ребенка. К 4-5 годам смягчалась диссоциация сенсорной сферы, развивалась эмоциональная, социальная сферы, появлялся интерес к познанию нового, быстро развивалась речь, которая редко носила коммуникативный характер. К 6-7 годам состояние приобретало черты синдрома дефицита внимания и гиперактивности, что обуславливало трудности в обучении и усвоении социальных норм. В динамике на фоне проведенной психофармакотерапии отмечалось статистически значимое снижение выраженности кататонических расстройств по шкале BFCRS и улучшение социального функционирования по шкале PSP. Данная подгруппа имела благоприятный прогноз.

Подгруппу больных детским психотическим аутизмом (инфантильным психозом) составляли 43 человека из них 37 мальчиков, 6 девочек. Средний возраст обследуемых составлял 8 ± 3 лет. Клинической особенностью данной подгруппы являлось преобладание кататонической психотической симптоматики с остановкой в психоречевом развитии. На фоне диссоциированного дизонтогенеза в сенсорной сфере, к концу первого года жизни развивался кататонический приступ с преобладанием двигательного возбуждения, негативизма, тяжелого аутизма. С течением времени, к 3-4 годам присоединялись психопатоподобные нарушения с агрессией и аутоагрессией, аффективной нестабильностью, тревожно-фобической симптоматикой, которые усиливались при психоэмоциональном напряжении пациента и возникали на смену стереотипа деятельности. В этот период у больных данной подгруппы возобновлялось становление речи, несущее отпечаток перенесенного приступа в виде речевых штампов, аграмматизмов, персевераций и эхололий. Становились очевидными нарушения мышления в виде неравномерного развития основных мыслительных операций, негрубого отставания от возрастных нормативов. В целом данное состояние обследуемых осложняло социальную адаптацию и интеграцию в детский коллектив. В динамике на фоне проведенной психофармакотерапии отмечалось статистически значимое снижение выраженности кататонических расстройств по шкале BFCRS и улучшение социального функционирования по шкале PSP. Данная подгруппа имела благоприятный прогноз в рамках течения заболевания.

К группе с диагнозом по МКБ-10 «Шизофрения с началом в детском возрасте F20.8» ($n=53$, средний возраст обследуемых - 8 ± 3 лет, из них 44 мальчика, 9 девочек) К данной группе были отнесены пациенты, в состоянии которых присутствовала выраженная кататоническая симптоматика (гипо- и

гипердинамического типов) с остановкой психического развития с регрессом психических функций, с дальнейшим присоединением бредовой, галлюцинаторной симптоматики, нарастанием когнитивного и эмоционально-волевого дефекта. Данная группа распадалась на две подгруппы с различным клиническим течением заболевания.

Подгруппу больных с приступообразно-прогредиентной шизофренией в детском возрасте F20.8, составили 15 чел., средний возраст 8 ± 3 лет. Данным пациентам характеризовало наступление манифестного приступа болезни в ранних кризовых периодах развития 1,5 и 3-х лет. Отмечалось развертывание выраженного кататонического возбуждения с психопатоподобными нарушениями. К 4-5 годам происходило становление ремиссий, как медикаментозных, так и спонтанных, низкого качества, сохранялись стертые кататонические нарушения, чаще гиподинамического типа, психопатоподобная и, особенно, неврозоподобная симптоматика. Отмечались трудности контакта с появлением аутистического фантазирования, с эмоциональной холодностью к окружающим, стертыми идеями отношения, сенситивностью и выраженной астенизацией. Коммуникативная речевая активность восстанавливалась медленно, частично. Формировались навыки опрятности, самообслуживания. В кризовые периоды 7-ми и 12-13 лет, возникали повторные психотические приступы с полиморфной галлюцинаторно-бредовой, аффективной, психопатоподобной и субкататонической симптоматикой. Углублялись негативные нарушения с нарастанием когнитивной недостаточности. В динамике на фоне проведенной психофармакотерапии отмечалось статистически значимое снижение выраженности кататонических расстройств по шкале BFCRS, но снижение социального функционирования по шкале PSP. Нажитой аутизм сохранялся. Прогноз был относительно неблагоприятным.

Подгруппу больных с злокачественным непрерывным течением шизофрении в детстве F20.8, составили 38 чел., средний возраст 8 ± 3 лет. Больных с данным типом течения шизофрении характеризовала острая манифестация кататонического психоза с регрессом навыков в 1,5 года жизни. Отмечалось стремительное течение болезни с разрушением когнитивного функционирования и формированием деменции. Пациенты становились недоступными контакту, не проявляли интереса к познавательной и созидательной деятельности, были не способны к адаптации в условиях социума. Пациенты нуждались в постоянной опеке и уходе, длительном (пожизненном) приеме психофармакотерапии, с целью купирования разрушительного, агрессивного и аутоагрессивного поведения. В динамике на фоне проведенной психофармакотерапии отмечалось статистически значимое снижение выраженности и длительности кататонических расстройств по шкале BFCRS, выраженное снижение социального функционирования по шкале PSP. Нажитой аутизм не преодолевался. Около трети больных проявляли резистентность к нейролептической терапии. Прогноз течения болезни был крайне неблагоприятным.

Для подтверждения патогенетических особенностей течения болезни и нозологической принадлежности были проведены поисковые исследования по патопсихологическому, генетическому, нейроиммунологическому и нейрофизиологическому направлениям.

Патопсихологическое исследование всех четырех подгрупп позволило выделить следующие особенности когнитивного функционирования пациентов, основываясь на выделенных ранее вариантах когнитивного дизонтогенеза [Коваль-Зайцев А.А. 2010]. Пациенты с детским дезинтегративным аутизмом демонстрировали искаженный вид когнитивного дизонтогенеза: преобладание диссоциации развития с несоответствием когнитивных представлений и вербальных навыков, предметно-содержательного и операционного составляющих зрительного восприятия, зрительно-двигательной координации. Отмечались легкие нарушения мыслительной сферы. Развитие мелкой моторики отставало от нормы, крупная моторика соответствовала нормативному развитию. Недостаточно развиты эмпатия и социальное восприятие, при удовлетворительном развитии мотивационно-волевого компонента. Больные не понимали большую часть социальных ситуаций, не сопровождавшихся вербальным комментарием. У больных отмечалось достаточное развитие мотивационной сферы, сохранялся интерес к познавательной деятельности, зачастую односторонней, носившей характер сверхценной.

Пациенты с инфантильным психозом при обследовании демонстрировали как искаженный, так и дефицитарный виды когнитивного дизонтогенеза с диссоциированным отставанием от нормативного развития по некоторым сферам, в зависимости от коэффициента интеллекта, а также наличия и длительности терапевтического вмешательства. Пациенты данной подгруппы демонстрировали значительную диссоциацию между когнитивными представлениями и вербальной сферой, что приводило к достаточному понимаю обращенной речи при отсутствии или скудном развитии экспрессивной речи. Отставание преобладало в предметно-содержательном и зрительном компонентах восприятия, мелкой и крупной моторике, зрительно-двигательной координации. Отмечалось выраженное нарушение процессов мышления. Больные отставали в развитии эмпатии и «социального интеллекта», с трудом ориентировались в незнакомых социальных ситуациях, требовали разъясняющей помощи взрослого.

При обследовании пациентов с приступообразно-прогредиентной шизофренией был выявлен дефицитарно-прогредиентный вид когнитивного дизонтогенеза, который проявлялся диссоциированным развитием в ремиссии и прогредиентностью дефекта по ряду сфер на протяжении приступа. У больных данной подгруппы отмечались выраженные специфические нарушения мышления, с углублением влияния когнитивных дефицитов по всем сферам мышления при исследовании в динамике. Больные демонстрировали проявления моторного дизонтогенеза, задержку в развитии мелких моторных функций, что отражалось

как в развитии навыков письма (трудности при написании букв и слов), так и ряда бытовых навыков (трудности при завязывании шнурков, открывании дверного замка ключом). Отмечалась специфическая дезинтеграция в развитии эмпатии и социальной перцепции, характерная для течения шизофрении у взрослых, проявление эмпатии к неживым объектам, симптом «дерева и стекла», быстрое формирование личностного дефекта. Больные теряли сформированные ранее чувства стыда, сострадания, ответственности, не оценивали личностную дистанцию и уместность своих действий, демонстрировали выраженные особенности в развитии «социального интеллекта».

При патопсихологическом обследовании подгруппы больных злокачественной шизофренией с началом в детском возрасте ведущим являлось нарастание грубого дефицита по всем обследуемым сферам с выраженной познавательной несостоятельностью и социальной неадекватностью. Отмечалась разлаженность всех компонентов мышления. Моторные функции формировались с выраженной задержкой. Больные нуждались в направляющей помощи взрослого в большинстве социальных ситуаций.

Группа больных детским аутизмом при иммунологическом обследовании демонстрировала гармоничное сбалансированное повышение титров лейкоцитарной эластазы сыворотки крови до 309 нмоль/мин*мл и альфа-1-антитрипсина в пределах от 35 до 60 ИЕ/мл, при нормальных титрах аутоантител. По данным молекулярно-биологического исследования в данной группе содержание SatIII и уровень активных форм кислорода был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,005$), при этом уровень γ H2AX в ядрах лимфоцитов и 8-oxodG во вкДНК был практически равен контролю. По данным нейрофизиологического исследования, данная группа характеризовалась наличием поличастотного характера альфа-ритма, сформированного сенсомоторного ритма, а также повышенного уровня бета-активности, при отсутствии выраженного преобладания медленных ритмов.

Группа больных шизофренией с началом в детском возрасте при нейроиммунологическом исследовании показала негармоничное повышение титров лейкоцитарной эластазы сыворотки крови до 260 нмоль/мин*мл с истощением регуляторного механизма воспалительных реакций в виде умеренного повышения альфа-1-антитрипсина в пределах от 38 до 47 ИЕ/мл, а также с присоединением аутоиммунного компонента в виде нарастания титра аутоантител к основному белку миелина и белку S100b выше 0,9 ед.опт. пл.

По данным генетического обследования группа больных шизофренией в детстве продемонстрировала повышенную частоту T-аллеля DRD2 относительно здоровой контрольной группы и корреляцию между аллелем A ZNF804A и тяжестью негативных симптомов.

По данным молекулярно-биологического исследования определялось как очень низкое (9,4 – 10,6 пг/нг, N=6 (38%)), так и очень высокое содержание

повтора (13 – 46 пг/нг) SatIII. Уровень активных форм кислорода (АФК), 8-oxodG, γ H2AX, вкДНК в группе больных детской шизофренией был выше ($p < 0,01$), чем в крови детей из контрольной группы.

При исследовании тромбодинамических показателей, было выявлено, что тромбодинамические показатели скорости роста сгустка — инициальная скорость (V_i), стационарная скорость (V_{st}) и скорректированная на нелинейность скорость роста сгустка (V) — достоверно выше нормальных значений. При статистической оценке средних тромбодинамических показателей между исследованными группами больных достоверных различий не выявлено.

Таким образом, опираясь на данные литературного обзора и результатов проведенного исследования, возможно предположить, что в основе патогенеза двух заболеваний лежит нейроиммунное воспаление, приводящее к синаптопатии (synaptopathy) в кризовые периоды развития ребенка.

Клинический манифест болезни приходится на пик синаптогенеза, известный как первый возрастной криз. Развернутая иммунная реакция в головном мозге может быть выражена клинически в виде кататонии – неспецифического ответа организма на воспаление. Отмечается образование микротромбов, дополнительно усугубляющих ишемию ткани. При детском аутизме, по-видимому, нарушаются, но, в целом, сохраняются компенсаторные механизмы подавления воспалительной реакции, очистки синапсов и межклеточного вещества от нейроактивных агентов, в том числе нейромедиаторов, свободных радикалов и обломков разрушенных клеток. При затухании кататонии возобновляется развитие ребенка с использованием возможностей пластичности мозга.

При детской шизофрении недостаточны или отсутствуют компенсаторные противовоспалительные механизмы. Провоспалительные цитокины наносят первичное повреждение клеткам головного мозга. Происходит экспрессия генов клеточной смерти и запускается генетически запрограммированный механизм гибели клеток – апоптоз, при котором клетка распадается на части в виде апоптозных тел, поглощаемых соседними клетками и/или макрофагами. Большое количество свободных радикалов поддерживают воспаление, вызывают окислительные модификации и образование разрывов ядерной ДНК клеток крови и внеклеточной ДНК (вкДНК). Атипичные белки в кровотоке способствуют возникновению аутоиммунной реакции, поддержанию кататонического состояния и развитию нейродегенерации.

В рамках данного исследования была проведена оценка взаимосвязи клинических и иммунологических маркеров при детском аутизме и шизофрении у детей в прогностическом аспекте. Было показано, что комплексное определение иммунных показателей сыворотки крови, а также оценка уровня активации иммунной системы (на основе иммунных показателей в рамках Нейро-иммуно-теста) на этапе обострения психотической симптоматики (во время психотического приступа) также определенным образом связана с уровнем постприступного

социального функционирования ребенка. По результатам исследования подгруппа с детским дезинтегративным аутизмом была отнесена к I группе, с наилучшим социальным функционированием в постприступном периоде. После перенесенного психотического эпизода у пациентов данной подгруппы отмечалось незначительное снижение способности к обучению, задержка в формировании навыков самообслуживания. Сохранялась эмоциональность, больные демонстрировали привязанность к родителям и интерес к сверстникам. Адаптация в обществе затруднялась непониманием социальных норм поведения и ситуаций, не сопровождающихся вербальным комментарием участников. У больных отмечались поведенческие стереотипии. Пациенты оценивались по шкале PSP в промежутке от 60 до 31 баллов. При нейроиммунологическом обследовании в приступе отмечалась выраженная или умеренная активация врожденного иммунитета (повышение активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ) в 94% случаев. Для подгруппы детей с инфантильным психозом была характерна как I группа, так и II группа социального функционирования (средняя). В постприступном периоде у данных пациентов когнитивные нарушения достигали степени когнитивного дефицита. Как правило, обследованным рекомендовалось обучение по коррекционным программам VIII вида. У пациентов наблюдалась эмоциональная невыразительность, трудности в социализации и формировании устойчивых привязанностей, отсутствовал интерес к сверстникам. Пациенты проявляли выраженную склонность к стереотипному поведению и ритуалам, «приверженность рутине». Больные нуждались в направляющей помощи взрослых. В постприступном периоде отмечалась персистенция стереотипных движений, эпизоды агрессии и аутоагрессии, возникающих как реакция на отказ. Состояние пациентов оценивалось по шкале социального функционирования (PSP) от 30 до 16 баллов. При нейроиммунологическом обследовании в активном периоде болезни отмечалась выраженная активация врожденного иммунитета с истощением компенсаторного потенциала (повышение активности ЛЭ, при нормальном или слегка повышенном уровне $\alpha 1$ -ПИ) в 71% случаев. Больные приступообразно-прогредиентной шизофренией после 2-го приступа относились ко II группе социального функционирования. Подгруппа больных злокачественной шизофренией была полностью отнесена к III, наихудшей группе социального функционирования. В постприступном периоде данные пациенты обнаруживали выраженные когнитивные нарушения в виде необратимого когнитивного дефекта достигающего степени глубокого слабоумия. У больных отмечались выраженные трудности в социализации, обучении, формировании навыков самообслуживания и опрятности. Зачастую были недоступны продуктивному контакту, игнорировали обращение, не пользовались речью. Часто демонстрировали вспышки импульсивного поведения, беспричинной агрессии и аутоагрессии. К близким людям привязанностей не формировали. Нуждались в опеке, надзоре. По шкале социального функционирования (PSP) оценивались ниже 15 баллов. При

нейроиммунологическом обследовании на протяжении активного периода болезни отмечалась умеренная или выраженная активация как врожденного, так и приобретенного иммунитета (повышение активности ЛЭ, нарастание титров АТ к белку S-100b) в 78% случаев.

На настоящий момент существует два основных направления терапевтического воздействия при детском аутизме и шизофрении с началом в детском возрасте: медикаментозный и немедикаментозный (вторичная психопрофилактика), которые в сочетании дают наиболее значимый результат.

Немедикаментозная коррекция включает в себя полипрофессиональную помощь специалистов смежного профиля: педагогов-дефектологов, логопедов, психологов, нейропсихологов, которые с учетом индивидуальных особенностей пациента выстраивают долгосрочный план коррекционных занятий.

Медикаментозная терапия проводилась врачом-психиатром, после комплексного обследования, дополнительных консультаций невролога, педиатра, окулиста, эндокринолога.

Пациенты, включенные в текущее исследование, получали медикаментозную и немедикаментозную помощь как на этапе стационарного лечения, так и после выписки. Терапия назначалась с учетом разрешенных к применению в детском возрасте препаратов. При отсутствии эффекта, по жизненным показаниям, назначались лекарства, применяемые в более старшем возрасте, после одобрения Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

Состояние больных в динамике оценивалось по шкале CGI. Общая доля респондеров в группе больных детским аутизмом по результатам шкалы CGI-S (снижение симптоматики на 3 пункта и более) составила 24%. Доля частичных респондеров (снижение на 1-2 пункта) составила 61%. Доля нонреспондеров составила 15%. В группе больных шизофренией доля респондеров была ниже – 17%, частичных респондеров – 58%. Нонреспондеры составляли 25% от группы, что было связано со значительной терапевтической резистентностью.

По результатам шкалы CGI-I в группе больных детским аутизмом очень значительное и значительное улучшение (1-2 балла) отмечалось в 27% случаев; минимальное улучшение или отсутствие динамики симптоматики (3-4 балла) – в 69% случаев; минимальное/значительное ухудшение (5-6 баллов) было отмечено у 4% пациентов. В группе больных шизофренией очень значительное и значительное улучшение (1-2 балла) отмечалось в 23% случаев; минимальное улучшение или отсутствие динамики симптоматики (3-4 балла) – в 63% случаев; минимальное/значительное ухудшение (5-6 баллов) было отмечено у 14% пациентов.

Первичной мишенью медикаментозного воздействия являлось, как правило острое психомоторное возбуждение, по поводу которого обращалось к врачу 83% представителя больных (n=96). В зависимости от выраженности двигательных нарушений назначались нейролептические средства из группы типичных

нейролептиков с преимущественно седативным действием, такие как Alimemazine, Chlorpromazine, Levomepromazine, Propazine.

При наличии грубых психопатоподобных расстройств, в т.ч. агрессии, аутоагрессии, к терапии могли быть добавлены типичные нейролептики из группы т.н. «корректоров-поведения»: Chlorprothixene, Periciazine.

Терапевтическое вмешательство имело особенности для четырех подгрупп пациентов.

В терапии пациентов с детским дезинтегративным аутизмом отдавалось предпочтение немедикаментозным методам лечения в виде длительных коррекционных занятий с логопедами, дефектологами, психологами и нейропсихологами с целью адаптации пациентов в социуме, а также разработки индивидуальной образовательной программы с учетом когнитивных и поведенческих особенностей больных. Рекомендовалось посещение группы детского сада с целью развития навыков коммуникации. Медикаментозная терапия назначалась кратковременно, выборочно, 10 пациентам (52%), на срок от 3 до 12 мес. В связи с отсутствием выраженной кататонической симптоматики, агрессии и аутоагрессии, предпочтение отдавалось атипичным нейролептикам – частичным агонистам D2-рецепторов (Aripiprazole), с целью уменьшения истощаемости, чрезмерной возбудимости, дефицита внимания, что способствовало улучшению когнитивного функционирования. Для купирования сопутствующих расстройств настроения, как правило применялись нормотимики (Valproic acid, Carbamazepine). Препараты переносились хорошо всеми пациентами. На фоне медикаментозной терапии по шкале CGI-I пациенты демонстрировали умеренное (в 37%) или незначительное (в 63%) общее улучшение состояния, в виде уменьшения астении, усиления познавательного интереса. При оценке динамики общей симптоматики по шкале CGI-S доля респондеров составляла 26%, частичных респондеров 58%, нонреспондеров – 15%. Аутистические нарушения оставались полностью резистентными к проводимой терапии.

Пациентам из второй подгруппы с детским психотическим аутизмом, также была рекомендована длительная логопедическая и нейропсихологическая коррекция, а также посещение малокомплектной группы детского сада для детей с задержкой психического развития. Медикаментозная терапия в данной подгруппе назначалась всем пациентам в острый период заболевания (12-24 мес), с целью купирования психомоторного возбуждения, агрессии и аутоагрессии, улучшения когнитивного функционирования. В связи с наличием психотической составляющей в форме кататонического возбуждения, выраженной дезорганизацией поведения и мышления, препаратами выбора являлись низкие дозы высокопотентных типичных нейролептиков (Trifluoperazine, Perphenazine), либо средние дозы атипичных нейролептиков (Paliperidone, Sulpiride, Risperidone, Quetiapine). Данные препараты назначались, как правило, с антихолинэстеразными препаратами (Viperidene), в связи с высокой частотой развития нежелательных

побочных эффектов в виде нейролепсии. Длительное время в терапии присутствовали нейролептики – «корректоры поведения» и нормотимики, в связи с особенностью синдрома кинеза. На фоне медикаментозного лечения по шкале CGI-I отмечалось выраженное клиническое улучшение состояния у 23% в виде купирования психопатоподобных, аффективных нарушений и значительной редукции кататонических расстройств, минимальное улучшение состояния у 72%. При оценке динамики общей симптоматики по шкале CGI-S доля респондеров составляла 23%, частичных респондеров 63%, нонреспондеров – 14%. Астенические, аутистические и когнитивные нарушения были резистентны к проводимой психофармакотерапии.

В лечении больных с приступообразно-прогредиентной шизофренией предпочтение отдавалось психофармакотерапии, которая назначалась всем пациентам выборки. На момент обострения симптоматики препаратами выбора являлись типичные и атипичные нейролептики с преимущественным инцизивным действием (Haloperidole, Trifluoperazine, Olanzapine, Paliperidone). Для купирования тревожно-фобической и аффективной симптоматики вводились антидепрессанты со сбалансированным или седативным действием (Sertraline, Fluvoxamine, Amitriptyline, Paroxetine), а также нормотимики (Valproic acid, Carbamazepine, Lamotrigine). После купирования приступа назначался длительный прием поддерживающей терапии в минимальных эффективных дозах. На фоне медикаментозного лечения по шкале CGI-I отмечался значительный терапевтический эффект у 38% в виде редукции галлюцинаторно-бредовой, кататонической, аффективной и тревожно-фобической симптоматики. У части больных (59%) ремиссия носила кратковременный характер и требовала частой смены схемы лечения. При оценке динамики общей симптоматики по шкале CGI-S доля респондеров составляла 31%, частичных респондеров 69%, нонреспондеров не было. Немедикаментозная терапия заключалась в реабилитационных мероприятиях, направленных на адаптацию больного в детском коллективе, облегчения освоения учебного материала (перевод в класс малой комплектности, подбор адаптированной общеобразовательной программы). Рекомендовались психокоррекционные занятия с психологом.

Лечение больных злокачественной шизофренией заключалось в подборе долговременной медикаментозной терапии с целью купирования и предотвращения вспышек кататонического возбуждения с выраженной агрессией и разрушительными (в том числе аутоагрессивными) действиями. Психофармакотерапия назначалась всем больным в данной выборке.

Применялись средние и высокие дозы как высокопотентных типичных, так и атипичных нейролептиков, а также их сочетания. Во всех рассмотренных случаях, в связи с выраженной агрессией, требовалось назначение высоких доз нейролептиков – «корректоров поведения». По шкале CGI-I значительного улучшения состояния отмечалось в одном случае (4%), незначительное улучшение

в 70%, ухудшение у 26%. В трети случаев (n=7), для преодоления резистентности к проводимой терапии назначался Clozapine. При оценке динамики общей симптоматики по шкале CGI-S доля частичных респондеров составляла 43%. У половины больных (n=13; 57%) не отмечалось улучшения состояния при проведении психофармакотерапии: сохранялось выраженное психомоторное возбуждение с хаотичным разрушительным поведением. В подавляющем большинстве случаев, больные данной категории имели сопутствующие эндокринологические и кардиологические заболевания, которые требовали вмешательства врачей данного профиля. Психокоррекционные методы лечения были малоэффективны. Больные нуждались в круглосуточном наблюдении и уходе, а также дополнительных мерах безопасности с целью предотвращения самоповреждений.

Таким образом детский аутизм представляет собой вариант искаженного развития, который имеет тенденцию к компенсации состояния, либо его стабилизации. Для детского аутизма не характерно наличие обманов восприятия, вычурных страхов, выраженной патологии влечения, а также нарастания негативных изменений после перенесенного кататонического приступа.

Шизофрения с началом в детском возрасте является динамичным деструктивным процессом, текущим непрерывно либо приступообразно, сопровождающимся нарастанием специфической негативной симптоматики. Доминирующие в клиническом статусе кататонические расстройства не являются специфичными для дифференциальной диагностики состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Детский аутизм представляет собой генетически детерминированный вариант искаженного развития, который имеет тенденцию к компенсации состояния, либо его стабилизации, что подтверждается сохранностью компенсаторных биологических механизмов.

2. Шизофрения с началом в детском возрасте, в отличие от детского аутизма, является динамичным деструктивным процессом, текущим непрерывно либо приступообразно, сопровождающимся нарастанием специфической негативной симптоматики и характеризующимся срывом регуляторных биологических механизмов.

3. Структура обеих нозологий включает в себя единую триаду клинических симптомов: аутизм, кататонию и психоз, но имеет в основе различный дизонтогенез и динамику состояний.

3.1 К детскому аутизму отнесены состояния, развивающихся на почве асинхронного диссоциированного дизонтогенеза и сопровождающиеся приостановкой развития, с тенденцией к преодолению последней.

3.1.1 Дизонтогенетический детский аутизм характеризуется наличием ярко выраженных сенсорных нарушений в сочетании с мягкой кататонической симптоматикой в виде возбуждения и гипердинамии на выходе из состояния, когда аутизм смягчался, активно развивалась речь, коммуникативные навыки.

3.1.2 Инфантильный психоз характеризуется выраженным кататоническим возбуждением, наличием тяжелого аутизма, остановкой в психоречевом развитии, с последующим присоединением психопатоподобных и аффективных нарушений. Речь и социально-бытовые навыки формировались после купирования кататонии, искаженно, с задержкой.

3.2 К шизофрении с началом в детском возрасте отнесены состояния с остановкой психического развития, с регрессом психических функций, нарастанием когнитивного и эмоционально-волевого дефекта.

3.2.1 Приступообразно-прогредиентную форму течения характеризовали повторные психотические приступы с полиморфной симптоматикой в кризовые периоды развития (1,5, 3, 7, 11-12 лет), ремиссии низкого качества в межприступный период и нарастание негативных нарушений после каждого перенесенного приступа.

3.2.2 Злокачественная непрерывная форма течения шизофрении в детстве характеризуется стремительным нарастанием негативной симптоматики в манифестном кататонно-регрессивном приступе, отсутствием ремиссий и формированием конечных состояний в раннем детском возрасте.

4 У всех обследованных выявлены нарушения психического онтогенеза.

4.1 Пациенты с детским дезинтегративным аутизмом демонстрируют искаженный вид когнитивного дизонтогенеза с асинхронным развитием, негрубой дезинтеграции когнитивных представлений и вербальной сферы при достаточно высоком уровне их развития.

4.2 Пациенты с инфантильным психозом демонстрируют как искаженный, так и дефицитарный виды когнитивного дизонтогенеза, в зависимости от коэффициента интеллекта, а также наличия и длительности терапевтического вмешательства.

4.3 Пациенты с приступообразно-прогредиентной шизофренией характеризуются наличием дефицитарно-прогредиентного вида когнитивного дизонтогенеза с диссоциацией в развитии оцениваемых сфер и нарастанием

проявлений когнитивных дефицитов.

4.4 Пациенты с непрерывнотекущей злокачественной шизофренией в детском возрасте характеризуются наличием регрессивно-дефектирующего вида когнитивного дизонтогенеза с грубым отставанием в развитии операционного компонента восприятия, выраженным дефицитом в развитии мышления.

5 В процессе исследования выделены нейроиммунологические, нейрофизиологические, молекулярно-генетические и тромбодинамические маркеры обеих нозологий.

5.1 При нейроиммунологическом исследовании у детей с аутизмом выявлена активация врожденного иммунитета с сохранением компенсаторного противовоспалительного механизма, тогда как у пациентов с шизофренией отмечалось истощение иммунного ответа с формированием аутоиммунных нарушений.

5.2 При нейрофизиологическом исследовании у больных детским аутизмом обнаружено формирование сенсомоторного ритма в рамках сохраняющегося альфа-ритма, нарастание бета-активности, в то время как у больных шизофренией наблюдалась редукция альфа-ритма с нарастанием медленноволновой активности.

5.3 При генетическом обследовании у пациентов с шизофренией с манифестацией в детском возрасте обнаружены повышение частоты T-аллеля гена дофаминового рецептора, а также связь между аллелем A ZNF804A и тяжестью негативных симптомов.

5.4 При молекулярно-биологическом исследовании выявлено увеличение активных форм кислорода в крови пациентов обеих групп, что связано со значительным окислительным стрессом. При этом в группе больных шизофренией отмечено нарастание окислительных повреждений ДНК клеток и внеклеточной ДНК в плазме крови, что свидетельствует о недостаточности антиокислительной системы организма.

5.5 При статистической оценке средних тромбодинамических показателей между исследованными группами больных достоверных различий не выявлено.

6 Пациенты обеих групп нуждаются в медикаментозной терапии и реабилитации с целью улучшения качества жизни и адаптации в социуме.

6.1 Пациенты с дезинтегративным аутизмом нуждаются в активных регулярных коррекционных занятиях с логопедом, психологом, нейропсихологом. Психофармакотерапия умеренно эффективна в отношении усиления познавательного интереса, длительность медикаментозной интервенции

составляет 6-12 мес.

6.2 Пациентам с детским психотическим аутизмом рекомендована длительная логопедическая, дефектологическая и нейропсихологическая коррекция. Психофармакотерапия выражено эффективна в отношении купирования кататонического возбуждения, психопатоподобных, аффективных нарушений. Прием терапии рекомендован на протяжении активного периода болезни.

6.3 Психофармакотерапия у больных с приступообразно-прогредиентной шизофренией выражено эффективна. Больные нуждаются в купирующей терапии в период обострения симптоматики и длительной поддерживающей терапии в ремиссиях. Реабилитация заключается в создании адаптированных условий для обучения, коррекционных занятиях с психологом, дефектологом.

6.4 Лечение больных злокачественной шизофренией заключалось в подборе долговременной медикаментозной терапии с целью купирования и предотвращения вспышек кататонического возбуждения, агрессии к себе и окружающим. Отмечалась высокая частота резистентности к проводимой психофармакотерапии. Психокоррекционные методы лечения малоэффективны. Больным рекомендовано круглосуточное наблюдение и уход.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.

Результаты проведенного исследования имеют практическую значимость для диагностики и организации ведения и лечения больных с детским аутизмом и шизофренией в детском возрасте. Приведенные в данном исследовании биологические маркеры способствуют не только более глубокому пониманию патогенеза заболеваний, но и служат дополнительными диагностическими и прогностическими инструментами, позволяющими на раннем этапе оценить дальнейшую динамику состояния, оценить необходимость и степень терапевтического вмешательства, а также составить индивидуальный маршрут ведения пациента с целью улучшения качества жизни и наиболее полной интеграции в социум.

Психофармакотерапия данных больных должна включать персонифицированные методы лечения в сочетании с реабилитационными мероприятиями.

Результаты проведенного исследования могут использоваться при подготовке и повышении квалификации врачей-психиатров, врачей общей практики, медицинских психологов.

Принципы и методология исследования могут быть использованы организаторами здравоохранения для статистического учета клинико-эпидемиологических данных и катamnестического исследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК:

1. Никитина С.Г. Комбинированный маркер тяжести кататонии, включающий иммунные и тромбодинамические показатели, у больных с расстройствами аутистического спектра / О. С. Брусов, Т. П. Ключник, Н. В. Симашкова, Н. С. Карпова, М. И. Фактор, С. А. Зозуля, С. Г. Никитина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120. – № 7. – С.86-93
2. Никитина С.Г. Тромбодинамические корреляты тяжести кататонии у детей с аутизмом / О. С. Брусов, Н. В. Симашкова, Н. С. Карпова, М. И. Фактор, С. Г. Никитина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119. – № 12. – С.57-61.
3. Никитина С.Г. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции крови у детей с детским аутизмом и детской шизофренией / О. С. Брусов, Н. В. Симашкова, Н. С. Карпова, М. И. Фактор, С. Г. Никитина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119. – № 1. – С. 59-63.
4. Никитина С.Г. Система комплемента как маркер иммунной дисфункции при расстройствах аутистического спектра у детей / Е. Г. Черемных, П. А. Иванов, М. И. Фактор, Е. Ю. Чикина, С. Г. Никитина, Н. В. Симашкова, О. С. Брусов // Медицинская иммунология. – 2019. – Т.21. – № 4. – С.773-780.
5. Никитина С.Г. Гиперкоагуляция плазмы крови со спонтанными сгустками как биологический маркер степени выраженности психических расстройств / Н. С. Карпова, О. С. Брусов, И. В. Олейчик, Н. В. Симашкова, М. И. Фактор, Н. С. Левченко, С. Г. Никитина // Психиатрия. – 2019. – Т.17. – № 4 (84). – С.81-89.
6. Никитина С.Г. ГЦ-обогащённые и окисленные фрагменты внеклеточной ДНК вызывают понижение уровня экспрессии prf2 и вызывают повреждения ядерной ДНК в лимфоцитах периферической крови детей, больных аутизмом / Ю. М. Чудакова, Е. С. Ершова, Н. Н. Вейко, Н. Ю. Коровина, Т. Е. Блинова, С. Г. Никитина, Н. В. Симашкова, Н. Л. Горбачевская, Г. В. Шмарина, О. А. Долгих, Л. Н. Пороховник, С. А. Канонирова, С. И. Куцев, С. В. Костюк // Психическое здоровье. – 2018. – Т.16. – №5. – С. 33-35.

Статьи и тезисы в других периодических изданиях.

1. Nikitina, S. G. Clinical and psychological approaches to the diagnosis of children with autism spectrum disorders / A. A. Koval-Zaytsev, M. V. Ivanov, N. V. Simashkova, S. G. Nikitina // *European Psychiatry* – 2021. – Т. 64. – № S1. – P. S220.
2. Nikitina, S. G. Oxidized cell-free DNA as a stress-signaling factor activating the chronic inflammatory process in patients with autism spectrum disorders / G. V. Shmarina, E. S. Ershova, J. M. Chudakova, N. N. Veiko, S. G. Nikitina [et al.] // *Journal of Neuroinflammation* – 2020. – Т. 17. – № 1. – С. 212.
3. Никитина, С. Г. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции со спонтанными сгустками в плазме крови детей с детским аутизмом: корреляционная связь с выраженностью кататонии / О. С. Брусов, Н. В. Симашкова, Н. С. Карпова, М. И. Фактор, С. Г. Никитина // *Психиатрическая наука в истории и перспективе*. – 2019. – С. 175-178.
4. Никитина, С. Г. Вариация числа копий повтора субфрагции сателлита 3 (1Q12) в геномах лейкоцитов крови детей с психическим расстройством / Е. С. Ершова, Н. Н. Вейко, Н. В. Симашкова, С. Г. Никитина [и др.] // *Психиатрическая наука в истории и перспективе*. – 2019. – С. 188-190.
5. Никитина, С. Г. Вариация содержания сателлита 3 (1Q12) в геномах лейкоцитов крови психически здоровых детей и детей больных аутизмом / С. Г. Никитина, Ю. М. Чудакова, Г. В. Шмарина, С. А. Канонирова, Н. В. Шаронова [и др.] // *Психиатрическая наука в истории и перспективе*. – 2019. – С. 212-213.
6. Никитина, С. Г. Признаки системного воспаления у пациентов с расстройством аутистического спектра / Е. С. Ершова, Н. Н. Вейко, Н. В. Симашкова, С. Г. Никитина [и др.] // *Психиатрическая наука в истории и перспективе*. – 2019. – С. 242-243.