

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

На правах рукописи

Никитина Светлана Геннадьевна

«Клинико-патогенетические аспекты дифференциации заболеваний детского
возраста: детского аутизма и шизофрении
(мультидисциплинарное исследование)»

Специальность: 14.01.06. – психиатрия (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
Кандидата медицинских наук

Научный руководитель—
доктор медицинских наук
Н.В. Симашкова

Москва, 2022

Оглавление

Оглавление.....	2
Введение.....	4
Обзор литературы.	14
Глава 2. Характеристика материала и методы исследования	47
Глава 3. Клинико-катамнестическая характеристика детского аутизма.....	58
3.1 Подгруппа больных детским дезинтегративным аутизмом.	58
3.2 Подгруппа больных инфантильным психозом.	68
Глава 4. Клинико-катамнестическая характеристика шизофрении у детей. ..	79
4.1 Подгруппа больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в детском возрасте.	79
4.2 Подгруппа больных злокачественной шизофренией в детском возрасте.	88
Глава 5. Результаты исследования с дифференциально-диагностических позиций.	99
5.1 Клинические аспекты дифференциальной диагностики детского аутизма и шизофрении у детей.....	99
5.2 Клинико-патогенетические (биологические) аспекты дифференциальной диагностики детского аутизма и шизофрении у детей.	114
5.3 Патопсихологические аспекты дифференциальной диагностики детского аутизма и шизофрении у детей.	123
5.4 Прогнозирование социального функционирования детей, больных аутизмом и шизофренией, с помощью методики «Нейро-иммуно-тест».	128
Глава 6. Принципы терапии.	133
Заключение.	140
Выводы.	156

Список литературы.	160
Приложение.	184

Введение.

Актуальность 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 с оценкой психометрическими шкалами. 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 в форме 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 вариабельности 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; Брусов О.С., Симашкова Н.В., Карпова Н.С. и др. 2019]. Высокая частота выявляемости указанных выше нозологий тесно связана с возрастанием интереса к ним, 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 пациента путем 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 клинко-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.

Цель и задачи исследования.

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

Задачи исследования:

- 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.

Гипотеза исследования.

Детский аутизм и шизофрения у детей являются двумя различными нозологиями, имеющими схожую клиническую картину, однако имеющими в своей основе различные биологические механизмы, что оказывает непосредственное влияние на динамику течения болезни и ее исходы и требует дифференцированных подходов к терапевтическому вмешательству и проведению реабилитационных мероприятий.

Научная новизна.

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 клиничко-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. Так, 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.

Личный вклад автора

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 клинико-патологическое и клинико-динамическое исследование отобранной когорты больных, выполнена психометрическая оценка их состояния, проведена статистическая обработка психометрических данных. Автором лично были организованы сбор и транспортировка 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.

Теоретическая и практическая значимость работы.

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 катamnестическом 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 исследования.

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.

Критериями включения являлись:

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

Получено информированное согласие от пациентов, на момент исследования достигших возраста 15-ти лет, и/или законных представителей пациентов на участие в исследовании.

Критериями невключения являлись:

- 1) умственная отсталость, обусловленная тяжелыми органическими повреждениями мозга, в том числе у больных с ДЦП,
- 2) злоупотребление субстанциями;
- 3) верифицированные генетические аномалии;
- 4) иные формы РАС, за исключением указанных;
- 5) наличие аутоиммунных, инфекционных заболеваний в течение 2-х месяцев, предшествующих обследованию

В соответствии с целями и задачами исследования применялись клинико-психопатологический, патопсихологический, психометрический, биологический и статистический методы. Катамнестические сведения собраны из предыдущих историй болезней, если больной наблюдался в НЦПЗ, по запрошенным выпискам из других стационаров данного профиля, а также предоставленными участковым психиатром выписками из амбулаторной карты.

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, направленная на улучшение качества их жизни и адаптацию в социуме этого контингента больных.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается детально разработанным дизайном исследования, комплексным анализом собранного материала, полученного в ходе исследования на репрезентативной выборке, 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.

Апробация результатов исследования состоялась 14 декабря 2021 г на межотделенческой научной конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Основные положения диссертации представлены на Научной конференции молодых ученых, посвященных 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.).

Результаты данного исследования нашли применение в практической работе 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.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста. 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 и 4 клинических наблюдения. Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья».

Обзор литературы.

Проблема разграничения двух нозологий – шизофрении у детей и детского аутизма – остается краеугольным камнем в развитии психиатрии в детстве. Несмотря на свою актуальность, она недостаточно освещена, как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Это обусловлено существованием различных точек зрения на само понятие «шизофрении у детей» и «детского аутизма», неясными механизмами возникновения и развития патологического процесса, схожестью клинической картины на ранних этапах заболевания.

Детский аутизм определяется по наличию следующих признаков: «а) аномалий и задержек в развитии, проявляющихся у ребенка в возрасте до трех лет; б) психопатологических изменений во всех трех сферах: эквивалентных социальных взаимодействиях, функциях общения и поведения, которое ограничено, стереотипно и монотонно. Эти специфические диагностические черты обычно дополняют другие неспецифические проблемы, такие, как фобии, расстройства сна и приема пищи, вспышки раздражения и направленная на себя агрессивность» [МКБ-10, 1994].

Большинство больных также демонстрирует необычное поведение в ответ на предъявление сенсорных стимулов, а также дефицит двигательных навыков. Эти особенности присутствуют на протяжении всей жизни, но могут оставаться скрытыми до тех пор, пока не обнаружат себя при повышении социальных требований при росте и развитии ребенка; и наоборот, они могут стать менее заметными во взрослом возрасте на фоне адекватной терапии, реабилитации и маршрутизации [Naker H. et al. 2016].

Диагностические критерии DSM-V сопоставимы с приведенными выше и включают в себя два кластера нарушений:

- 1) постоянное нарушение социального взаимодействия и общения (включая нарушения привязанности, невербального общения, нарушение способности развивать, укреплять и понимать социальные отношения);
- 2) ограниченный и повторяющийся характер активности, поведения и интересов (повторяющиеся или стереотипные движения, высказывания или

использование предметов, приверженность рутине, настойчивость в последовательных или ритуализированных моделях поведения, крайне ограниченные интересы, малая или излишняя чувствительность к различным раздражителям). [DSM 5th edition, 2013]

Согласно данным ВОЗ, глобальная медианная распространенность расстройств аутистического спектра составляет 1 случай на 160 детей (62,5 случая/10000). На данный момент региональные оценки распространенности РАС имеются только по странам Европы и Северной Америки [Shaw K.A. et al. 2020] (данные различных источников – телефонные опросы, поликлиники общего профиля, отчеты специализированных программ, а также от государственных школ, обобщаемые по критериям DSM-5), во остальных странах данные либо отсутствуют, либо являются предварительными. [67-я сессия Всемирной Ассамблеи Здравоохранения, 2014]

В России с 2015 г Министерством Здравоохранения проводится пилотный проект сплошного эпидемиологического скринингового обследования в девяти регионах страны, ставящего перед собой задачу выявления риска возникновения расстройств аутистического спектра [Иванов М.В., Симашкова Н.В. и др. 2018]. Установлен показатель распространенности риска возникновения нарушений психического развития 1307:10000 детей в возрасте до 18-48 месяцев жизни. Распространенность клинически верифицированных случаев психических расстройств и расстройств поведения составила 151:10000. Распространенность РАС среди них – 18:10000 [Симашкова Н.В., Иванов М.В., Макушкин Е.В. и др. 2020]

Начало изучения детского аутизма (ДА) приходится на вторую половину XX века с выделения нового синдрома [Kanner L. 1943], который характеризовался триадой признаков: «неспособностью детей к обычным отношениям с людьми и адекватному поведению в определённых ситуациях», нарушениями речи, при котором они «не сообщали окружающим ничего осмысленного» и выражающихся в «замкнутых в себе семантически бессмысленных упражнениях памяти» и «тревожно-навязчивым стремлением

сохранять единообразие». В то время в связи с преобладающими в западных странах психоаналитическими теориями, развитие аутизма объяснялось патологией личности родителей, которые описывались как «холодные и отстраненные интеллектуалы» [Kanner L. 1943; Bettelheim В. 1967].

Сторонники данного направления настаивали на том, что основная проблема заключалась в трудностях формирования базового доверия к внешнему миру, в норме являющегося результатом гармоничного развития. Погруженность в собственные переживания, согласно данной концепции, являлось следствием ранней психогенной травматизации. Другая трактовка того же феномена объясняла аутистические нарушения симбиотической связью матери и ребенка, которая мешала формированию полноценного представления об окружающей действительности [Bosch G. 1970]. В 60-70 гг. было выпущено несколько научных работ, посвященных клинко-патогенетическим особенностям аутизма, выделяя в его структуре как психотический компонент, так и особый, аутистический дизонтогенез [Сухарева Г.Е. 1963, 1965; Юрьева О.П. 1970; Ушаков Г.К. 1973]. В 1991 году Лебединской К.С. и Никольской С.С. предложена классификация аутизма, дифференцирующая 4 основные группы: 1) с отрешенностью, отказом от контакта, хаотичным поведением, отсутствием речи, отсутствием навыков самообслуживания; 2) с преобладанием стереотипных движений, симбиотической привязанностью к значимому взрослому; 3) с расторможением влечений, патологическим фантазированием, сверхценными интересами 4) с преобладанием гиподинамии, быстрой астенизации, истощаемости, сенсетивности при контакте с окружающими. Также исследователи подчеркивали особое значение гиперестезии, эмоционального дискомфорта и страхов у аутичных детей, как ведущих факторов в формировании аутистического поведения. Исследования детских психиатров Ленинградской школы Мнухина С.С., Зеленецкой А.Е. и Исаева Д.Н. в 1967 году выявили существенную черту аутистической патологии: «изначальное очень явное, необычно разительное ослабление инстинктивных или безусловно-рефлекторных реакций — ориентировочных, пищевых, самозащиты и др.» [Мнухин С.С.,

Зеленецкая А.Е., Исаев Д.Н. 1967]. «Отсутствие этих реакций делает поведение детей ...аморфным, хаотичным, дезорганизованным, а их самих — практически беззащитными и беспомощными» [Мнухин С.С., Зеленецкая А.Е., Исаев Д.Н. 1967]. Позже, Вроно М.Ш и Башиной В.М. аутизм рассмотрен как асинхронное развитие, не достигающее степени эндогенного психоза, но и не являющееся нормой [Башина В.М., Вроно М.Ш. 1974, 1975].

К концу 70-х Rutter М. выделил три основные группы симптомов, встречающихся у детей с аутизмом, что позволило выделить аутизм как особый детский психиатрический диагноз – четко обозначенный и отделенный от других психических расстройств и расстройств развития, эти критерии легли в классификаторы МКБ-9 и DSM-III [Rutter М., Schopler Е. 1988]. В 1988 г Wing L. описала понятие «аутистический спектр» заболеваний, сопровождающихся нарушением социального и межличностного контакта.

В 2011 г. Симашковой Н.В. на основании многолетнего катамнеза было введено понятие «расстройства аутистического спектра». Подобная же формулировка в настоящее время используется в качестве диагностической рубрики в DSM-5 [Симашкова Н.В. 2011]. Континуум аутистических расстройств подразумевает под собой клинически и биологически разнородные расстройства, объединенные по признаку нарушения социального функционирования, что требует проведения дополнительных исследований в этой области.

Шизофрения у детей, согласно определению МКБ-10, представляет собой «шизофрению, характеризующуюся своеобразием и полиморфизмом клинической картины с началом заболевания в детском возрасте. Включаются также возникающие в раннем детстве случаи шизофрении с выраженным олигофреноподобным дефектом» [МКБ-10, 1994].

В странах Европы и Северной Америки диагноз «шизофрения» рекомендован для постановки после 10 лет, при этом отмечается, что начало заболевания приходится на возраст 7–8 лет. Это обусловлено тем, что с этого возраста представляется возможным отчетливое выделение позитивных и негативных симптомов, по аналогии с клинической картиной шизофрении у

взрослых. Начиная с DSM-III, отдельной категории для данного диагноза, существовавшей в более ранних версиях, нет. Случаи шизофрении в детском возрасте кодируются тем же шифром, что и шизофрения взрослых [Rapoport J., Chavez A. 2009].

Распространенность шизофрении в мире составляет около 0,5–1% от популяции. Доля больных шизофренией детского и подросткового возраста, госпитализируемых в США, составляет 1-2% для детей младше 10 лет, 4% для подростков в возрасте до 15 лет [Remschmidt H. 2003].

Половые различия отмечаются как соотношение 2:1-3,2:1 с преобладанием мужского пола в возрасте до 10 лет, 1,5:1 в возрасте от 11 до 17 лет [Hafner F. 1997]. Доля больных шизофренией среди детей-инвалидов от 0 до 17 лет по психическим заболеваниям всегда была невелика (в 2002 г. – 3,4%), но постоянно росла. В 2012 г. доля этих детей составляла в РФ в целом 4,4%, т. е. увеличилась по сравнению с 2002 г. на 29,0% или в 1,3 раза [Демчева Н.К. 2014]. Показатели общей заболеваемости детей к 2018 году в группе психотических расстройств увеличились на 6,5% с 13,53:100000 (начало 00-х годов) до 14,41:100000 (2018 г.). Среди подросткового контингента показатель заболеваемости шизофренией возрос на 44,7% с 54,61:100000 (2000 г.) до 79,03:100000 (2018 г.) [Макушкин Е.В. 2019, 2021].

Первые работы о детских психозах относятся к концу XIX века, когда в 1867 году известный британский психиатр Maudsley H. включил в свой учебник «Физиология и патология психики» 34-страничную главу «Помешательство ранних лет жизни». Он заявил, что «невротические родители» закладывают предрасположенность к хорее, судорогам или церебральной травме; также он задавался вопросом, может ли быть «безумие» у детей формой «скрытой эпилепсии». Его работа не была принята коллегами [Maudsley H. 1872]. В 1887 Emminghaus H. выпустил первую книгу о детской психиатрии, описав в ней «церебральную неврастению» - специфическое расстройство у детей, характеризующееся «интеллектуальным снижением, изменениями настроения, нарушениями сна, различными аномалиями иннервации с подострым или

хроническим течением и различным исходом» [Emminghaus H. 1887]. В начале XX века, вслед за трудом о раннем слабоумии (*dementia praecox*), вышла работа De Sanctis S., в которой он дал описание «преждевременного слабоумия» (*dementia praecocissima*) у детей в возрасте от 3х лет, отделив его от олигофрении [Kraepelin E. 1899; De Sanctis S. 1906]. Термин «шизофрения» был введен Bleuler E. в 1911 г, им же разработано положение об аутизме и психическом расщеплении как о ключевом механизме развития заболевания. Кроме того, он выделил кататонию в качестве одного из подтипов шизофрении.

В дальнейшем психотические расстройства у детей и их классификацию приводили Reacke J., Weichbrodt R., Homburger A., последний выделил два типа течения шизофрении в детском возрасте: гебефренический с медленным нарастанием когнитивного дефекта и острый кататонический [Reacke J.1909; Weichbrodt R. 1918; Homburger A. 1926]. С этого же периода и по настоящее время между исследователями идет дискуссия о возможности возникновения шизофрении у детей, в связи с их психической незрелостью, бедностью клинической картины болезни, большей выраженностью симптомов нарушенного развития нежели продуктивной симптоматики. В 1933 году Potter H.W. сформулировал набор диагностических критериев шизофрении, которые могут быть применимы к детям: (а) отрешенность от окружающей действительности; (б) особенности мышления, чувств и поступков; (с) нарушения мышления, проявляющиеся через обрывы, символизм, наплывы, персеверации, бессвязность и уменьшение речевой продукции, вплоть до мутизма; (г) нарушение эмоционального контакта; (д) уменьшение и искажение аффекта; (е) изменение поведения либо с чрезмерной активностью, либо со ступором и вычурностью движений.

Kanner L. и Asperger H. независимо друг от друга описали два новых синдрома – раннего детского аутизма и аутистического расстройства личности, однако Kanner L. ставил под сомнение необходимость полного отделения детского аутизма от шизофрении, поскольку считал, что его можно рассматривать как «самое раннее проявление шизофрении» [Kanner L. 1943; Asperger H. 1944]. В

России, начиная с Зеленского М.С. стало общепризнанным предположение о наличии шизофренического процесса у детей, переносивших психотический эпизод до 3-х летнего возраста [Зеленский М.С. 1864; Озерецкий Н.И. 1924; Симсон Т.П. 1926]. Юдин Т. И. одним из первых в России высказал мнение о большой распространенности шизофрении среди психических заболеваний с началом в детском возрасте, а также предположил, что часть психотических приступов в рамках шизофренического процесса может оканчиваться благоприятно [Юдин Т.И. 1921].

В 1937 г. Сухарева Г.Е. предложила систематику шизофрении по типам течения болезни, выделяя вялый, непрерывный, смешанный и ремиттирующий типы с острым и подострым началом, которую в дальнейшем развивали Чехова А.Н. и Вроно М.Ш., все авторы указывали на возможность злокачественного, быстротекущего процесса с самого раннего возраста [Чехова А.Н. 1953; Вроно М.Ш. 1967]. В 1948 г Симсон Т.П. выделила «галопирующую» шизофрению у детей, характеризующуюся стремительным началом в раннем возрасте, нарастанием кататонического возбуждения с последующим распадом речи и формированием олигофреноподобного дефекта. Симсон Т.П. и Кудрявцева В.П. в своей работе «Клиника, этиология и патогенез шизофрении у детей и подростков» в 1959 г описали группу пациентов не только с патопсихологической, но и с биологической точки зрения, учитывая изменения биохимических показателей крови и мочи, данных электроэнцефалографии и плетизмографии. М.Ш. Вроно в 1967 г. подробно описал виды конечных состояний при шизофрении и типы шизофренического дефекта у детей, под его руководством разработаны понятия возрастного патоморфоза при шизофрении в детском возрасте, а также проведены исследования разных форм нарушения развития (дизонтогенеза) у детей. Bender L. выделила три клинических типа шизофрении: псевдодефективный, псевдоневротический и псевдопсихопатический. Она также первой делала попытки использовать электросудорожную, инсулинкоматозную терапию при лечении шизофрении у детей [Bender L. 1947].

Anthony E. разделил детские психозы на 4 группы в зависимости от возраста, и предположил, что возникновение шизофрении у детей до 3х лет невозможно, с 3х до 5ти лет – сомнительно, с 6ти до препубертата – вероятно, в препубертате и пубертате – возможно [Anthony E.J. 1958]. В дальнейшем эта классификация легла в основу большинства работ западных психиатров, которые рассматривают возможность установления диагноза «Шизофрения, детский тип» ранее 9 лет. Начиная с DSM-III-R, диагноз «Шизофрения, детский тип» выведен из употребления, в связи с тем, что проявляется аналогичными симптомами, как и у взрослых.

Башина В.М. описала клинику и динамику «ранней детской шизофрении», тем самым отделив ее от детского аутизма. Совместно с Симашковой Н.В. провела клинико-катамнестическое исследование когорты детей, больных шизофренией, прослеженной в течение 20 лет, на основе чего была разработана систематика шизофрении [Башина В.М. 1977, 1980; Башина В.М., Симашкова Н.В. 1989]. Козловой И.А. проведен комплексный клинико-генетический анализ семейной отягощенности при шизофрении у детей, оценен вклад генетических и средовых факторов в изменчивость клинических признаков [Козлова И.А. 1987].

Как известно, на патогенез заболеваний детского и подросткового возраста значительно влияет фактор взросления и индивидуального развития организма (онтогенеза). Вследствие различных патологий онтогенез может нарушаться. В 1896 г невропатолог Муратов В.А. предложил выделять два онтогенетических уровня поражения нервной системы: внутриутробный и охватывающий первые годы жизни ребенка [Башина В.М. 1980]. Важной частью постнатального, т.е. после момента рождения, онтогенеза является психический онтогенез, что коррелирует с понятием высшей нервной деятельности [Волохов А.А. 1968]. До 1927 г понятие «дизонтогении» включало в себя грубое нарушение развития в постнатальном периоде [Schwalbe G. 1877]. В дальнейшем в это понятие стали включать более легкие формы нарушений развития, в том числе психическое развитие, т.е. психический дизонтогенез [Ковалев В.В. 1979]. Сухарева Г.Е. основными типами нарушений развития считала задержанное, искаженное и

поврежденное [Сухарева Г.Е. 1959]. Примерно в это же время Kretschmer W. выделил два основных типа дизонтогенеза, которые в последствие легли в основу современных представлений о нарушениях развития: феномен ретардации и асинхронии [Kretschmer W. 1954]. Ушаков Г.К. внес вклад в развитие эволюционной теории шизофрении, изучая онтогенез здоровых детей, близнецов и больных детей, выделил два основных типа психического дизонтогенеза: ретардированный и искаженный, а также описал специфический «шизофренический дизонтогенез» [Ушаков Г.К. 1973]. Вроно М.Ш., развивая идею Ушакова, указал в качестве основных факторов, влияющих на характер дизонтогенеза, время поражения и злокачественность процесса, а также выделил три типа шизофренического дизонтогенеза: доманифестный, процессуальный и постпроцессуальный [Вроно М.Ш. 1986]. Макушкин Е.В. в своей работе расширил классификацию дизонтогенетических нарушений, выделив «асинхронии развития, аномалии развития, дефекты развития. К асинхрониям развития относятся количественные нарушения развития: акселерация, ретардация, парциальный социогенный (депривационный) и инфантилизм, в т.ч. личностный. К аномалиям развития могут быть отнесены все виды искаженного развития, имеющие сложносочетанное, количественно-качественное клиническое оформление. Дефекты развития подразумевают варианты задержек и поврежденного развития в виде грубых необратимых нарушений, которые имеют прогрессивность и отрицательную возрастную динамику» [Макушкин Е.В. 2002]. Из данной классификации автор исключил тотальные недоразвития (УО, детский аутизм, генетические формы), имея в виду, что данные состояния имеют свою особую динамику [Макушкин Е.В. 2002]. В дальнейшем свою классификацию предложил Коваль-Зайцев А.А., выделив искаженный вариант дизонтогенеза у детей, преимущественно больных аутизмом, дефицитарный вариант при аутистических и шизофренических расстройствах, и регрессивно-дефектирующий тип, чаще всего у больных злокачественной шизофренией [Коваль-Зайцев А.А. 2010]. Строгова С.Е. соотнесла виды дефекта и вид когнитивного дизонтогенеза, описав парциальный дефект при дефицитарном типе

дизонтогенеза и тотальный (олигофреноподобный) дефект при регрессивно-дефектирующем типе дизонтогенеза [Строгова С.Е. 2016].

На фоне дизонтогенетических нарушений в патогенезе обеих нозологий отмечается развитие кататонической симптоматики, определяющей основную клиническую картину. Кататонический синдром – как один из ведущих неспецифических психомоторных синдромов, наблюдающихся в раннем детстве, начиная со 2-го года жизни описан рядом психиатров [Сухарева Г.Е. 1932; Башина В.М. 1980, 1989]. С психопатологических позиций к нему относится состояние бесцельного возбуждения, сопровождающееся амбитендентностью, амбивалентностью и импульсивными поступками. В контексте данного исследования кататония представляет интерес как общий синдром в континууме расстройств аутистического и шизофренического спектра. Продолжаются дискуссии о природе его возникновения и связи с психической и неврологической патологией. Kahlbaum K.L. впервые ввел термин «кататония» в своей книге «Die Katatonie oder das Spannungsirresein» 1874 года, для описания следующих симптомов: «Восковая гибкость, хореоподобные движения, прежде всего в лице и конечностях, жевательных, гортанных и глазных мышцах, выгибание туловища. Непроизвольное напряжение конечностей, монотонные и бессмысленные движения, приступы плача и смеха, оцепенение всего тела". Он считал кататонию самостоятельным заболеванием, разделял на формы по тяжести проявлений и обозначил преимущественное начало в детстве. В 1898 г. Kraepelin E. в рамках нозологической парадигмы признал клиническую картину кататонии, описанную Kahlbaum K.L., и не трактовал ее как облигатный признак *dementia praecox*. De Sanctis S. также описал несколько детей с типичными для кататонии симптомами: каталепсией, негативизмом, маскообразным лицом и ступором. Автор делает вывод, что существование кататонии у детей является бесспорным, и данный феномен следует рассматривать отдельно от *dementia praecox*. Он пришел к выводу, что описанные им симптомы лучше всего классифицировать как «инфантильная кататоническая форма *dementia praecox* ... то есть *dementia praecocissima catatonica*» [De Sanctis S. 1906]. Leonhard K. посвятил целую главу

«Лечение и этиология детской кататонии», основываясь на описании 117 случаев кататонии, начавшихся в первые годы жизни. По мнению Leonhard K., кататония представляет собой особую форму шизофрении, встречающуюся в раннем детстве [Leonhard K. 1986], однако может быть дифференцирована от аутизма и олигофрении (Schwachsinnzustande), поскольку «идиот реагирует на то, что к нему обращаются, демонстрируя эмоции, в то время как дети с кататонией никогда эмоционально не вовлечены; они всегда остаются далекими», «дети, страдающие шизофренией, вообще не имеют души, в то время как аутичные дети, похоже, имеют другую душу. Следовательно, не следует смешивать аутизм, при котором дети могут сопереживать, с шизофренической недоступностью» [Leonhard K. 1986]. Сухарева Г.Е. в своих работах по шизофрении в детском возрасте первая выделила триаду «аутизм-кататония-шизофрения», полагая, что они являются различными проявлениями одной основополагающей формы патологии мозга, а не тремя разными заболеваниями [Сухарева Г.Е. 1932]. Гораздо позднее данная идея была развита в работе Shorter E., Wachtel L. E., представившим концепцию «железного треугольника», основываясь, в том числе, на работах советских ученых [Shorter E., Wachtel L. E. 2013].

На протяжении XX века выдвигалось несколько теорий о взаимоотношении детского аутизма и шизофрении у детей. Ряд авторов [Bender L., Faretra G. 1972] отождествлял ранний детский аутизм с ранней детской шизофренией. Другие исследователи [Юрьева О.П. 1971; Вроно М.Ш., Башина В.М. 1975] описывали синдром раннего детского аутизма при шизофрении и в постприступных ее периодах. Некоторые ученые [Petty L.K. et al. 1984; Unenge Hallerbäck M. 2012] полагали, что существуют подгруппы детей с ранним детским аутизмом, у которых впоследствии выявляется шизофрения. Согласно данным проведенного метанализа, первому развернутому психотическому эпизоду шизофрении в 60% случаев предшествовали преходящие симптомы раннего детского аутизма. Кроме того, по результатам недавних исследований, были получены данные, свидетельствующие о том, что детский аутизм и шизофрения чаще встречаются у одних и тех же пациентов и их семей [Kincaid D.L. 2017]. Группа исследователей

к концу XX века [Kolvin I. 1972; Rutter M. 1972; Parry–Jones W. 2001] окончательно разделила понятия шизофрении у детей и детского аутизма. В настоящее время некоторые исследователи признают одновременное сосуществование двух различных нозологий, манифестирующих в разном возрасте.

Некоторые авторы указывают также на роль человеческого фактора в пересмотре диагноза «детский аутизм». Примечательно, что в западных странах существуют трудности изменении диагноза даже при появлении специфических шизофренических симптомов, в то время как в России данный диагноз до сих пор редко сохраняется по достижении больным совершеннолетия [Башина В.М., Симашкова Н.В. 1998; Симашкова Н.В., Ключник Т.П. 2016, 2020; Rapoport J. et al. 2009]

Определение нейробиологической основы шизофрении и детского аутизма является одной из целей проводимых исследований в области биологии мозга, в связи с необходимостью установления объективных критериев диагностики и дифференциации двух нозологий, выявления причинно-следственных связей развития патологии и поиском мишеней для психофармакотерапии. В настоящее время ведутся поиски этиологического субстрата практически на всех уровнях организации живой материи: молекулярном, субклеточном, клеточном, органно-тканевом, организменном и популяционно-видовом. Прогресс в изучении тесно связан с разработкой молекулярно-клеточной диагностики и неинвазивных методов исследования мозга, таких как ЭЭГ с ВП, фМРТ, ДТВ, ПЭТ и их вариации.

На данный момент природа данных заболеваний остается неясной. Ожидается, что они имеют значимые различия в этиологии и патогенезе, в связи с чем исследования проводятся параллельно в двух группах больных.

В настоящее время большинство нейробиологов рассматривает шизофрению с началом в детском возрасте, как мультисистемное заболевание, характеризующееся высокой наследуемостью, ассоциируемое с дофаминергической дисрегуляцией, а также аномалиями созревания и

функционирования лобно-височной и затылочной "ассоциативной" коры головного мозга, задействованной в формировании исполнительных и языковых функций [Raznahan A., Greenstein D., Lee Y. et al. 2011].

Выдвинуто несколько гипотез формирования шизофренического процесса: по одной из версий, шизофрения является сочетанием множества генетических мутаций, каждая из которых несет умеренную степень риска заболевания, согласно другим - перинатальным поражением мозга плода. Наряду с этим широкое распространение получила гипотеза «двойного удара», предполагающая наличие «патологической почвы» в виде генетической предрасположенности и «триггера» в виде второй, определяющей мутации, приводящей к нарушениям нейронной передачи во время кризовых периодов развития ребенка [Picci G., Scherf K.S. 2015].

Исследования, выполненные Greenstein D., Lerch J. выявили нарушения в строении нейронов, преимущественно локализованные в префронтальной и височной коре головного мозга [Greenstein D., Lerch J. et al. 2006]. На данный момент известно, что префронтальная кора ассоциируется с развитием когнитивных способностей в детстве, осуществляет контроль направления внимания на новые стимулы, ориентацию и поддержание целей, и требует длительного периода постнатального развития, с нейроанатомическими изменениями, происходящими вплоть до подросткового возраста. [Huttenlocher P.R. 1990; Giedd J.N. et al. 1999]. В височной доле располагается речевая сенсорная зона (зона Вернике), активирующаяся в ответ на произнесенную речь; кроме того, в нижней части височной доли располагается затылочно-височная извилина (*g. fusiformis*), отвечающая за восприятие черт человеческих лиц, а также верхняя височная борозда, принимающая участие в обработке положения глаз [Haxby J.V. et al. 2002]. По данным нейровизуализации, у обследуемых в возрасте до 20 лет в области префронтальной и височной коры ГМ в дальнейшем происходила наиболее выраженная потеря серого вещества, аналогично подобным изменениям при шизофрении, возникшей во взрослом возрасте, что указывает на биологическую идентичность шизофрении у детей и взрослых.

Кроме того, дефицит серого вещества данных областей, более выраженный в левой префронтальной коре, также определялся у здоровых братьев и сестер обследуемых больных, который нивелировался к 20 годам и не приводил к развитию заболевания [Ettinger U., Schmechtig A. et al. 2012; Gogtay N., Greenstein D. et al 2007].

Было выдвинуто предположение, что ранняя потеря серого вещества у сибсов, так называемый «первый удар», обусловлена генетической уязвимостью, тогда как «второй удар» может отсутствовать или быть скомпенсированным. Подобное явление названо «устойчивым фенотипом». В комбинированных исследованиях, проведенных Raznahan A., сочетающих нейровизуализацию и генетическое обследование, была выявлена корреляция между повышенной активностью Val-аллеля COMT Val158Met энзима, участвующего в обмене дофамина, и ускоренной потерей серого вещества ГМ в префронтальной коре детей больных шизофренией. Met-Met генотип, выявлявшийся как у пробандов, так и у их сиблингов, «нормализовал» потерю серого вещества, однако у больных шизофренией это происходило в более позднем возрасте [Raznahan A. et al 2011]

В 80-х годах XX века Huttenlocher была выдвинута гипотеза о «синаптическом прунинге», основанная на двух постмортальных наблюдениях, согласно которой в период от 5 до 16 лет происходит сокращение числа синапсов с целью удаления избыточных связей. В последующем Feinberg I. высказал предположение, что чрезмерная синаптическая элиминация в подростковом возрасте может стать причиной развития шизофрении, что легло в основу большого количества дальнейших исследований [Feinberg I. 1990; Keshavan M.S. et al. 1994; Selemon L.D., Goldman-Rakic P.S. 1999]. Нарушение созревания и функционирования белого вещества головного мозга также описано как одна из возможных гипотез развития когнитивного дефицита у детей, страдающих шизофренией. Известно, что способность к волевым актам возрастает по мере взросления, и этот навык коррелирует с увеличением миелинизации белого вещества между лобной и теменной корой [Spear L.P. 2013]. В ряде постмортальных исследований, выявлено, что активный процесс миелинизации

аксонов происходит в период с 3,5 мес до 2 лет. Первыми в этот процесс оказываются вовлечены подкорковые области, гиппокамп, моторная и сенсорная кора, которые достигают зрелости в 13 мес [Haynes J.D. et al. 2005], когда как миелинизация в коре лобных долей продолжалась до 2 лет [Knickmeyer R.C., Kang C. et al. 2011]. Микроматричные постмортальные исследования пациентов с шизофренией определили дефицит миелинизации как один из важных процессов в патогенезе заболевания, коррелирующий с выраженностью когнитивных нарушений при жизни [Nakak Y. et al. 2001; Matthews P.M. et al. 2012].

В последние годы достаточно много работ было посвящено исследованиям вариаций числа копий генов (CNV): было найдено значительное количество корреляций между фенотипическими проявлениями и мутациями в генах. Однако данные, полученные путем обработки выборки GWAS, показали, что границы между «генетической основой» и нозологической классификацией не всегда совпадают. Таким образом, некоторые из CNV обнаруживались не только при шизофрении, но и нередко при аутизме, а также при немозговых соматических заболеваниях [Stefansson H. et al. 2009]. В то же время были получены более обнадеживающие данные, касаемые однонуклеотидных полиморфизмов (SNV). В обзоре нескольких широкомасштабных исследований описаны наиболее часто встречающиеся мутации в районе хромосомы 6p21.3-22.1, ассоциированном с функционированием главного комплекса гистосовместимости (MHC), участка хромосомы 11q24.2, кодирующего белок нейрогранин (NRGN), и локуса хромосомы 18q21.2, ответственного за синтез транскрипционного фактора 4 (TCF4). Главный комплекс гистосовместимости – это группа генов, отвечающая за распознавание чужеродных антигенов и формирование иммунного ответа, нарушения в его функционировании у больных шизофренией доказывает весомый вклад патологии иммунной системы в развитие психотического состояния. Аномалии функционирования TCF4 ярко выражены при аутосомно-доминантном синдроме Питта-Хопкинса, характеризующегося нарушениями психомоторного развития, стигмами дизэмбриогенеза и умственной отсталостью. Мутации *de novo* в данной области, могут также приводить к патологии развития

и формированию когнитивного дефекта [Stefansson H., Ophoff R.A., David A.C. 2009].

Рассматривая патогенез шизофрении, нельзя не упомянуть о патологии дофаминергической системы головного мозга, считающейся ведущей гипотезой возникновения шизофрении со времен открытия нейролептической терапии. Суть ее заключается в следующем: по мере развития острого психотического состояния в мезолимбической области мозга происходит резкое усиление дофаминергической активности, ведущее к нарушению приоритизации стимулов, т.н. «салиенса» и возникновению продуктивной симптоматики. Клинический эффект влияния нейролептиков на D2-рецепторы объясняется снижением аффективного заряда болезненных переживаний и их постепенной дезактуализацией [Мосолов С.Н. 2010]. Дофаминовые рецепторы представляют собой metabotropic G-белок связывающие клеточные рецепторы, основным лигандом которых является дофамин, участвующие в процессах обучения и мотивации у млекопитающих. Кортикальные дофаминовые рецепторы делятся на два вида: D2-подобные (включающие в себя D2, D3, D4-рецепторы, ингибирующие аденилатциклазу) и D1-подобные (включающие D1, D5-рецепторы, активирующие аденилатциклазу).

До настоящего времени ведутся множественные исследования гена, кодирующего D2-рецепторы, выявлено множество полиморфизмов, в той или иной степени несущих риск развития психоза. К примеру, последний зарубежный анализ данных GWAS показал, что наличие однонуклеотидного полиморфизма rs2514218 в непосредственной близости от генов D2-рецептора является существенным фактором риска появления симптомов шизофрении. [Vink M. et al. 2016] Однако анализ, проведенный на группе детей, больных шизофренией, продемонстрировал снижение частоты аллеля риска С по сравнению со взрослыми, и повышенную частоту Т-аллеля DRD2, который, как предполагалось, защищает от шизофрении в целом. Можно предположить, что рецепторы D2 влияют на эти нарушения через разные биологические пути. Связь rs2514218 с шизофренией у взрослых может быть связана с классической ролью D2R как

медиатора дофаминергической передачи сигналов в полосатом теле, что, как считается, способствует развитию положительных симптомов шизофрении. D2R-зависимые механизмы шизофрении у детей, напротив, могут быть связаны с развитием коры головного мозга на ранних стадиях онтогенеза. В частности, появляются новые доказательства участия D2R в миграции и дифференцировке кортикальных ГАМКергических интернейронов [Ohira K. 2020]. Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что одни и те же генетические варианты могут играть разные роли в развитии шизофрении в детстве и во взрослом возрасте. Вторым основным выводом этого исследования является корреляция между аллелем риска A ZNF804A и большей тяжестью негативных симптомов при шизофрении у детей. Эта связь была специфичной для шизофрении и не наблюдалась при РАС [Alfimova M.V. et al. 2021]

Кроме того, обнаружена ассоциация полиморфизма локуса Taq1 DRD2 с длительно текущими психозами с выраженной негативной и позитивной симптоматикой [Голимбет В.Е. 2003]. Однако ни один из выявленных полиморфизмов не претендует на звание основного гена-кандидата.

Экспрессия D2-рецепторов является максимальной в младенческом возрасте и уменьшается с возрастом, тогда как экспрессия D1-подобных рецепторов происходит в обратном порядке и достигает пика в юношеском возрасте, что делает их уникальными с точки зрения влияния на созревание коры головного мозга [Weickert C.S. et al. 2007; Rothmond D.A. et al. 2012]. К ранней зрелости D1-рецептор является одним из самых распространенных в префронтальной коре [Lidow M.S., Rakic P. 1992; Meador-Woodruff J.H. et al. 1997] и тесно связан с глутаматергической системой головного мозга, что имеет решающее значение для когнитивного функционирования, в частности формирования рабочей памяти [Arnsten F.T. et al. 2017]. Так же представляет интерес механизм взаимодействия D1 и D2 рецепторов в условиях избытка дофамина. D2-рецепторы, расположенные в пирамидальных и вставочных нейронах, ингибируют активность первых и усиливают возбуждение вторых, тогда как D1-нейроны оказывают возбуждающее действие на обе группы клеток.

Однако в детском и подростковом возрасте влияние D2-рецепторов на вставочные нейроны минимальна, что в условиях избытка дофамина может служить причиной чрезмерной активации пирамидальных нейронов и способствовать развитию психоза [Catts V.S., Vibeke S. et al. 2013].

В лонгитюдинальном исследовании, проводившемся на выборке 10000 детей, прослеженных с периода перинатального развития, было выявлено несколько дополнительных факторов риска, связанного с последующим развитием шизофрении. В них входили в том числе, инфицирование матери *Toxoplasma gondii*, недостаток питательных веществ во время беременности, низкий вес при рождении, плацентарная патология. Исследователями было также подчеркнуто влияние внешней среды на развитие болезненного процесса: так, согласно полученным данным, число заболеваний было выше у мигрантов, а также у жителей мегаполисов, что было связано с активацией миндалины и перевозбуждением в области поясной извилины коры головного мозга, а также нарушение регуляторной функции вазопрессина и окситоцина, ведущее к развитию социальной отчужденности [Rapoport J.L. et al. 2012]

С точки зрения нейробиологии расстройства аутистического спектра представляют собой нарушение развития нервной ткани, характеризующееся высокой наследуемостью, и клинически проявляющееся в виде трудности социального взаимодействия и повторяющегося поведения. В многочисленных исследованиях также, как и при шизофрении, выявлены нарушения как на разных уровнях организации материи, так и в различных системах организма, однако актуальным все еще остается поиск единой гипотезы патогенеза аутизма.

Этиологические основы детского аутизма разнообразны, в настоящее время ведущей и наиболее обоснованной считается генетическая гипотеза, находящая подтверждение при анализе базы данных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Так, при обследовании более 1000 больных и 6000 лиц контрольной группы было выявлено 6 однонуклеотидных полиморфизмов в локусе 5p14.1, ассоциированном с белком адгезии нейронов [Wang K. et al. 2010].

В другом исследовании обнаружена значимая корреляция между полиморфизмом в районе 5p15.2 и развитием аутизма. [Weiss L.A. et al. 2009]

Больные аутизмом также, как и шизофренией, рассматривались исследователями на предмет наличия хромосомных аномалий, критичных для развития заболевания. В работе Ворсановой С.Г., Юрова И.Ю. измененные локусы были найдены практически во всех хромосомах, часть из них была унаследована от матерей (дубликации локуса 15q11-13), часть – возникла *de novo* [Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. 2009]. Наиболее распространенными являлись абберации в участках 1q21.1, 2p16.3, 3p25-26, 7q36.2, 15q11-13, 16p11.2, 22q11.21, 22q13.3, Xq13, проявляющиеся с различной частотой как среди больных, так и среди их ближайших родственников [Freitag C.M. et al. 2010; Glessner J.T. et al. 2009; Kumar R.A., Christian S.L. 2009]. Как было описано выше, многие участки ассоциированы не только с аутизмом, но и с несколькими психическими и даже соматическими заболеваниями. Так, описаны делеции локуса 22q11.2 при синдроме Ди Джорджи, аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, диффузный токсический зоб, а также умственной отсталости и целого ряда психических заболеваний детского возраста, включая шизофрению, СДВГ и детский аутизм [Zinkstok J.R., Boot E., Bassett A.S. et al. 2019]. Таким образом, очевидно, что детский аутизм гетерогенен по своей структуре и имеет несколько взаимодополняющих молекулярно-генетических механизмов развития, каждый из которых следует рассматривать как фактор риска заболевания.

Тем не менее, выделено несколько специфических генов-кандидатов, которые, как ожидается, вносят весомый вклад в патогенез аутизма. Так, ген RELN кодирует белок релин, регулирующий миграцию нейронов в процессе развития головного мозга и формирование слоев его коры [Losh M. et al., 2008; Kumar R.A., Christian S.L. 2009]. Ген MET кодирует рецептор тирозинкиназы, участвующий в развитии и структурировании нервной системы, а также играющий роль в деятельности иммунной системы [Abrahams B.S., Geschwind D.H. 2008; Kumar R.A., Christian S.L. 2009; El-Fishawy P. 2010]. Ген OXTR кодирует рецептор окситоцина, который у млекопитающих является

стимулятором взаимодействия с другими особями внутри сообщества, что побудило к попыткам использовать для коррекции социальных взаимодействий при аутизме [Campbell D.B. et al. 2011; Lerer E. et al. 2008; Gregory S.G. et al. 2009]. Мутации в гене-супрессоре опухолевого роста PTEN являются причиной многих заболеваний (туберозный склероз, синдром Коудена, макроцефалии), а также сопряжены с риском аутизма вследствие повышения активности сигнального пути mTOR, приводящего к избыточному росту нейронов, избыточному синтезу белка mTOR в синапсах, и как следствие избыточной их активности [Bourgeron T. 2009]. Данные гены также влияют на работу иммунной системы, тесная связь которой с ЦНС была подтверждена многочисленными исследователями в последние годы. Основные иммунные клетки ЦНС (астроглия и микроглия), а также выделяемые ими медиаторы иммунной системы участвуют в процессах перинатального и постнатального развития мозга, обеспечивая миграцию и позиционирование нейронов, рост аксонов, структурирование слоев коры [Morris C.M. et al. 2009]

Еще одной гипотезой патогенеза аутизма являются мутации в митохондриальной ДНК (мтДНК). Известно, что большинство митохондриальных заболеваний сопровождается прогрессирующими нервно-психическими и нервно-мышечными расстройствами в сочетании с поражением других органов, и, в частности, синдромальным аутизмом. [Lerman-Saige T. et al. 2004; Naas R.H. 2010]. Несмотря на то, что большинство исследований в последние годы было сосредоточено на изучении аутизма, как компонента митохондриального заболевания, продолжают поиски связи между классическим детским аутизмом и нарушениями митохондриального функционирования, в частности в связи с высокой изменчивостью мтДНК. В одном из последних исследований было показано, что заболевания, связанные с мутациями мтДНК, сильно варьируют по фенотипу, в значительной степени из-за различий в процентах нормальных и мутантных мтДНК (гетероплазмия), присутствующих в клетке [Kopinski P.K., Janssen K.A. et al. 2019].

Например, мутация мтДНК tRNA^{Leu} (UUR) m.3243A> G может проявляться в виде диабета, нейродегенеративного заболевания или быть причиной внутриутробной смерти в зависимости от процента мутантных мтДНК в клетке. Исчерпывающий метаболический и гистоновый анализ показал, что изменения в мтДНК вызывают изменения в окислительно-восстановительных процессах NAD⁺/NADH, что приводит к характерным изменениям модификации гистонов. Таким образом, изменения в митохондриальном генотипе изменяют митохондриальный метаболизм, который в свою очередь, изменяет эпигеном и транскриптом, что вызывает разнообразие клинических фенотипов. Ряд авторов считает, что изменчивость мтДНК, ее способность накапливать мутации, сохранять возникающие *de novo*, а также высокая подверженность факторам окружающей среды может объяснить манифестацию аутизма у пробанда и отсутствие фенотипических проявлений РАС у сиблингов [Dimitra Chalkia, Larry N.S. et al. 2017].

При исследовании больных РАС, также, как и больных шизофренией, были детально рассмотрены многие нейротрансмиттерные системы, включая серотонин, дофамин, норэпинефрин, ацетилхолин, глутамат, гамма-аминомасляную кислоту, эндогенные опиоиды, окситоцин и кортизол [Lam K.S. et al. 2006]. Однако в отличие от нейрохимического профиля больных шизофренией, при детском аутизме наиболее изученным нейротрансмиттером является серотонин, поскольку он до сих пор является лучшим биохимическим маркером аутизма. Поведенческие эффекты серотонина сложны, так как он регулирует настроение, прием пищи, температуру тела, возбуждение, модулирует чувствительность к боли, сексуальное поведение и высвобождение гормонов. Уровень серотонина в крови значительно повышен у значительного числа детей, страдающих аутизмом [Anderson G.M. et al. 1990; Betancur C. et al. 2002; Cook E.H. et al. 1996]. Более высокий уровень аутизма также наблюдается у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию препаратов, о которых известно, что они повышают уровень серотонина, таких как кокаин [Kramer K. et al. 1994]. Прямые измерения *in vivo* с использованием позитронно-эмиссионной

томографии (ПЭТ) продемонстрировали асимметрию синтеза серотонина в лобной коре, таламусе и мозжечке у аутичных мальчиков, при нормальном уровне у здоровых братьев и сестер [Chugani D.C. et al., 2004]. Кроме того, хотя синтез серотонина обычно высок у маленьких детей, а затем постепенно снижается, уровни устойчиво высоки у детей с аутизмом [Chugani D.C. et al., 2004]. Основная проблема, связанная с серотониновой теорией аутизма как основной причиной аутизма, заключается в том, что вещества, повышающие уровень серотонина в головном мозгу, смягчают некоторые симптомы аутизма, такие как стереотипное поведение и нарушения социального взаимодействия [McBride P.A. et al. 1989], в то время как истощение уровня триптофана, предшественника серотонина, по-видимому, усугубляет аутистические симптомы, такие как стереотипные движения, агрессию, аутоагрессию и тревогу [McDougle C.J. et al. 1996]. Серотонин является не только нейротрансмиттером, но также регулирует развитие целевых областей мозга, таких как неокортекс, гиппокамп и мозжечок. Истощение серотонина приводит к значительной задержке созревания соматосенсорной коры [Bennett-Clarke C.A. et al. 1994]. Напротив, избыток серотонина на ранних стадиях развития приводит к гипериннервации коры и нарушению синаптического прунинга [Cases O. et al. 1996].

Кроме того, в последние годы, в дополнение к основным характеристикам аутизма, исследователи сообщали, что примерно 95% людей с РАС демонстрируют сенсорные аномалии, причем ~ 60% демонстрируют измененную тактильную чувствительность. Некоторые люди травмируют себя ударами головой, ковырянием кожи и укусами, хотя роль болевой чувствительности в самоповреждении неясна. Другие демонстрируют преувеличенную реакцию на прикосновение и боль. Некоторые люди одновременно проявляют гиперчувствительность к одним стимулам и гипочувствительность к другим, часто в зависимости от контекста. [Schaffler M.D. et al. 2019]

По сравнению с исследованиями основных симптомов аутизма, было проведено мало исследований механизмов, лежащих в основе тактильных

нарушений, связанных с РАС. Однако эти тактильные отклонения вполне могут способствовать возникновению некоторых основных симптомов. Например, гиперчувствительность периферических нейронов может способствовать избеганию социальных контактов, что является обычным поведенческим фенотипом у людей с РАС. Гипочувствительность периферической нервной системы может привести к тому, что в мозг поступает неадекватное количество сенсорной информации, в результате чего люди будут безразличны к социальным прикосновениям. Понимание причин и следствий соматосенсорных различий, следовательно, необходимо для понимания этиологии расстройства и его симптомов. В волосистой коже несколько низкопороговых механорецепторов (LTMR) обвивают волосяные фолликулы, опосредуя ощущение прикосновения. Из подтипов LTMR – A β , A δ и C C-LTMR – не миелинизированы, обнаруживаются только в волосистой коже и оптимально настроены на поглаживание кожи со скоростью, которая считается приятной. Кроме того, частота срабатывания C-LTMR положительно коррелирует с психологической оценкой «приятности» прикосновения. Таким образом, C-LTMR участвуют в аффективном социальном контакте у людей. Области мозга, участвующие в обработке касания, опосредованного C-LTMR (например, кора островной доли), также участвуют в социальном восприятии и социальном познании, процессах, в которых люди с РАС часто проявляют дефицит. Кроме того, существует связь между социальными способностями, сенсорными предпочтениями и механизмами мозга для обработки аффективных прикосновений. Люди с чертами, в большей степени связанными с аутизмом, сообщают об отвращении к социальным прикосновениям, что дополняет отрицательную корреляцию между чертами, связанными с аутизмом, и реакцией мозга на аффективные прикосновения. Кроме того, участники с большим количеством аутичных черт демонстрировали меньшую активацию, ассоциированную с раздражением C-LTMR, в «социальном мозге», включая миндалевидное тело, орбитофронтальную кору и височную кору [Voos A.C., Pelphrey K.A., Kaiser M.D. 2013]. Эти результаты предполагают, что соматосенсорный дефицит и дефицит общения

связаны. Существует несколько генетических моделей РАС на грызунах, которые демонстрируют, как гены, связанные с аутизмом, могут вносить вклад в фенотип РАС, влияя на соматосенсорную систему. Мыши с мутациями в генах, связанных с аутизмом, *Shank3*, *Fmr1*, *UBE3A* и *Mecp2*, демонстрируют тактильные аномалии.

Возвращаясь к вышеописанной роли серотонина в патогенезе аутизма, ряд исследователей тщательно изучили переносчик серотонина (5-НТТ, SERT) как кандидатный ген, играющий ключевую роль в развитии цепей, лежащих в основе сенсорной функции, особенно в соматосенсорной системе. Участники исследования были генотипированы по функциональному полиморфизму промотора SERT, 5-HTTLPR и rs25531, чтобы проверить гипотезу о том, что генотипы с более высокой экспрессией будут связаны с гиперреактивностью к прикосновениям. Все показатели сенсорной гипо- и гиперреактивности были увеличены у детей с РАС, при этом гипореактивные сенсорные паттерны отрицательно коррелировали с возрастом, а гиперреактивные сенсорные паттерны положительно коррелировали с повторяющимся поведением [Schauder K.V. et al. 2015]

Данные генетические исследования коррелируют с полученными клиническими данными ряда отечественных авторов о сенсорных нарушениях у аутистов [Козловская Г.В. 1995; Башина В.М. 1996]. Далее, в клинических главах, с опорой на данный обзор, будут детально рассмотрены сенсомоторные нарушения и их развитие в динамике расстройств аутистического спектра.

Таким образом, в настоящее время продолжается изучение нейропатологии детского аутизма и шизофрении с началом в детском возрасте на разных уровнях организации живой материи. Пока остаются неясными ключевые звенья патогенеза обоих заболеваний, однако становится очевидным, что заболевания нозологически различаются не только на уровне клинической симптоматики, но и биологически, а, следовательно, нуждаются в разработке и уточнении методов диагностики, лечения и ведения пациентов с данными расстройствами.

Основной проблемой диагностики детского аутизма и шизофрении у детей является раннее начало заболевания, их клиническая схожесть и бедность патопсихологической картины болезни на ранних этапах. Также определенную трудность представляет выделение детей, имеющих факторы риска заболеваний, из общей когорты пациентов, планомерно наблюдающихся педиатром в первые годы жизни, и направление их к узким специалистам. Для этих целей были разработаны скрининговые опросники для родителей, педиатров и педагогов, позволяющие выявить детей, угрожаемых по общим расстройствам развития, включая ДА: CHAT (Checklist for Autism in Toddlers – лист родительского наблюдения за детьми второго года жизни) [Baron-Cohen S. et al. 1992], М-CHAT (Модифицированный CHAT) [Robins D.L. et al. 2001]; PDDST-II (Pervasive Developmental Disorders Screening Test -II – шкала всесторонней оценки для выявления нарушений развития), [Siegel B. et al. 2004]; ИТС (Infant Toddler Checklist – Лист родительской оценки детей 1-2 года жизни) [Wetherby A.M. et al. 2008]. В связи с тем, что данные опросники были разработаны в Европе и США, они изначально не предназначались для ранней диагностики шизофрении у детей, однако в связи с их малой специфичностью непосредственно в отношении ДА, они могут быть использованы для выявления широкого круга нарушений нервно-психического и речевого развития [Reber M. et al. 2017].

Второй этап диагностики включает в себя осмотр детского психиатра и подразумевает под собой уточнение жалоб, сбор анамнеза, установку первичного диагноза, оценку тяжести физического и психического состояния и направление на дополнительные обследования. На данном этапе используют опросники STAT (Screening Tool for Autism in Toddlers – Выявление черт аутизма на 2-м году жизни) [Stone W.L. et al., 2000]; SCQ (Social Communication Questionnaire – Опросник для оценки навыков общения) [Rutter M. et al. 2003]; CARS (Childhood Autism Rating Scale – Ранговая шкала детского аутизма) [Schopler E. et al. 1988], KIDDIE-PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale – Шкала позитивных и негативных симптомов у детей и подростков) [Fields J.H. et al. 1994]; TDS (Thought Disorder Scales - Шкала нарушений мышления) [Caplan R. et al. 1989] и

другие. Долгое время «золотым стандартом» в верификации диагноза РАС, являлся тест ADOS-2. В настоящее время, согласно последним данным, такой подход подвергнут критике в связи с низкой чувствительностью при применении на разнородной когорте больных [Colombi C., Fish A., Ghaziuddin M. 2020]

Третий этап обследования включает в себя патопсихологическое обследование, проведение электроэнцефалографии, нейроиммунологических исследований.

Разработка методов патопсихологического обследования началась в конце XIX - начале XX веков с поиска способов объективной оценки интеллекта умственно отсталых детей. Тогда же в 1912 году «Шкала умственного развития Бене-Симона» была модернизирована Terman L. в шкалу «Стэнфорд-Бене», в пятой редакции представляющей современный IQ-тест [Terman L.M., Childs H.G. 1912]. В 20-30е годы XX века выдающийся вклад в развитие клинической психологии внесли такие деятели, как Freud A., Klein M., разрабатывавшие психоаналитическое направление, в последствие оказавшее значительное влияние на теории развития детских психозов. Так, в 50-60е годы XX века были популярно мнение, активно развивавшееся Mahler M., Weder R., Weiland J., о первопричине развития симбиотических психозов как о нарушении материнско-детских взаимоотношений, в результате которого не происходит созревания «эго»-структуры личности ребенка [Mahler M. 1952; Weder R. 1967; Weiland J. 1964]. К симбиотическим психозам относили как шизофрению у детей, так и детский аутизм. В дальнейшем эта точка зрения была неоднократно опровергнута. Stern W., Piaget J. описали этапы становления речевого развития и особенности мышления у детей разных возрастных групп, в частности «феномен эгоцентризма» у детей 2-7 лет, который в последующем лег в основу «модели психического» или «Theory of mind» [Пиаже Ж., 1994]. Согласно Piaget J., дети до 7 лет испытывают затруднения в понимании чужой точки зрения, и не в состоянии пересмотреть свои идеи, принимая во внимание изменения в окружающей среде. С конца 70-х годов был проведен ряд исследований, направленный на оценку когнитивных процессов у людей с РАС. Baron-Cohen S.

провел тест «на понимание ложных убеждений», также известный как тест «Салли и Энн», у больных аутизмом, который показал неспособность людей с РАС понимать намерения других людей, путем осознания, что другие также являются носителями мышления [Baron-Cohen S. et al 1985]. Frith U. разработала теорию «центральной когерентности», согласно которой, люди, страдающие аутизмом, испытывают трудности при движении «от частного к общему», и не способны воспринимать разрозненные части, как нечто целое с учетом контекста [Frith U. et al 1992]. Другие авторы, начиная с самого Leo Kanner, заострили внимание на нарушениях в формировании и функционировании аффективной сферы у аутичных детей. Так, Hobson R. рассматривал аутизм как аффективное расстройство с нарушением межличностных отношений [Hobson R. 1986]. В процессе экспериментальных исследований было выявлено существенные трудности у детей с аутизмом в оценке эмоционального выражения лиц, что приводило к трудностям получения необходимого социального опыта и усвоения навыков общения. Однако первопричину аффективных расстройств автор видел в первичном когнитивном дефиците. Лебединский В.В., Никольская О.С., напротив, рассматривали искажения когнитивных функций как следствие нарушений в аффективной сфере. Согласно их концепции, биологическая недостаточность обуславливает повышенную аффективность в сочетании с выраженной сенситивностью при осуществлении социальных контактов, что приводит к стремлению к ограничению взаимодействий с внешним миром и «уходом в себя». [Лебединский В.В., Никольская О.С. 1985, 1990; Мамайчук И.И., 2014]

Анализ данных ЭЭГ у детей, перенесших психоз, был впервые детально проведен Деглином В.Л. в 1959г. Тогда он заострил свое внимание на изменениях альфа- и бета- активности при различных формах психозов, длительности течения заболевания и наличия дефекта. В дальнейшем, по мере накопления данных, стало очевидно, что значительная часть детских психозов сопровождается эпилептиформной активностью, зачастую не проявляющаяся клинически, однако наносящей значительный урон когнитивным функциям. Особый интерес в этом

отношении представляют собой два синдрома: эпилептическая афазия Ландау-Клеффнера и эпилепсия с постоянными комплексами спайк-волна, протекающие без судорожного синдрома и клинически проявляющиеся отставанием в развитии речи и прогрессирующими когнитивными нарушениями [Зенков Л.Р. с соавт., 2016] В связи с этим представляется необходимым с целью дифференциальной диагностики проводить ЭЭГ- исследование всем пациентам с подозрением на детский аутизм и шизофрению. Кроме того, в работах Горбачевской Н.Л., Симашковой Н.В., Якуповой Л.П. были выделены основные паттерны ЭЭГ, характерные для детского аутизма и шизофрении у детей (повышение бета-активности в обострениях при обеих нозологиях) [Горбачевская Н.Л. 1999, 2011; Симашкова Н.В., Якупова Л.П. 2005]. При ДА наблюдалось отсутствие устойчивого тета-ритма и присутствие регулярного альфа-ритма в приступе, появление сенсомоторного ритма в ремиссии, который гипотетически может быть связан с нарушением работы зеркальных нейронов и процессах подражания [Bernier R. et al. 2007; Lindsay M. et al. 2008; Puzzoa I. et al. 2010]. Для шизофрении у детей, в отличие от детского аутизма, протекающей с регрессом и с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, характерно уменьшение мощности альфа-ритма и увеличение мощности медленных ритмов тета-дельта-диапазонов [Башина В.М., Симашкова Н.В., Горбачевская Н.Л., Якупова Л.П. 1994, 1999]

Нейроиммунологические исследования стали широко применяться в настоящее время в связи с изменениями представлений о патогенезе психических расстройств, в частности при детском аутизме и шизофрении у детей. Слезкова В.А. описала группу детей, больных шизофренией, и динамику изменения титра комплемента в зависимости от психического состояния ребенка. Так, выявлено повышение титра комплемента при психотическом возбуждении и снижение его в ремиссии. С течением болезни и нарастанием дефекта колебания титра комплемента становились все менее выраженными, устанавливаясь на более низком уровне, чем было изначально [Гиляровский В.А. 1959]. В 80х-90х годах XX века появились работы, посвященные участию цитокинов в каскаде

нейроиммунных реакций. В области детской психиатрии были включены в исследования не только больные шизофренией, но и детским аутизмом. В настоящее время целый ряд исследователей полагает, что патогенез многих психических заболеваний, в т.ч. шизофрении и аутизма, имеет под собой аутоиммунную основу с нарушением проницаемости ГЭБ [Eaton W.W. et al. 2006; Strous R.D., Shoenfeld Y. 2006; Кутько И.И. с соавт. 2006]. Основным механизмом, реализующим данный процесс, является нейровоспаление, обусловленное гибелью нейронов, причины которой на данный момент до конца не ясны. Ряд исследователей предполагает, что это могут быть последствия гипоксии, эксайтотоксичности, инфекции [Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. 2011; Bailey S.L., Carpentier P.A., McMahon E.J., Begolka W.S., Miller S.D. 2006]. В ответ на повреждение нейронов происходит активация глиальных клеток, синтез провоспалительных цитокинов и оксида азота I, разрушение межклеточного вещества соединительной ткани и увеличение проницаемости ГЭБ [Shastri A., Bonifati D.M., Kishore U. 2013]. Через повреждение эндотелиальных клеток сосудистых мембран происходит проникновение периферических нейтрофилов, секреция ими медиаторов воспаления и продукция литических ферментов, в том числе лейкоцитарной эластазы, что усиливает повреждение ткани мозга. [Dömötör E., Bartha K., Machovich R., Adam-Vizi V. 2002; Nagy Z., Kolev K., Csonka E. et al 1998; Nakatani K., Takeshita S., Tsujimoto H. et al. 2001]. Основным сдерживающим ферментативную активность лейкоцитарной эластазы компонентом является альфа-1-антитрипсин. Начальные этапы воспаления являются естественной защитной реакцией на повреждение, но длительная хроническая воспалительная реакция является патологической, приводящей к нарушению иммунологической привилегированности головного мозга, в результате которой продуцируются специфические антитела к антигенам нервной ткани [Szaflarski J., Burtrum D., Silverstein F.S. 1995; Hedtjärn M., Mallard C., Hagberg H. 2004]. На основании данных научных исследований в области нейровоспаления Ключник Т.П. и соавторами в 2016 году был разработан «Нейро-иммуно-тест», позволивший на основе анализа изменения показателей

врожденного и приобретенного иммунитета в динамике вероятностно осуществлять прогноз заболевания. При исследовании определяют ряд показателей, характеризующих состояние врожденного и приобретенного иммунитета: протеолитическую активность лейкоцитарной эластазы, функциональную активность $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора, уровни аутоантител к основному белку миелина и белку S100B [Клюшник Т.П. и др. 2016]. Проведенные исследования показали, что активность лейкоцитарной эластазы может быть связана с остротой психического состояния (при РАС) и выраженностью негативных нарушений (при шизофрении), а повышение уровня аутоантител к нейроантигенам коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания [Отман И.Н. 2016].

Особенности течения двух заболеваний совпадают по времени с критическими периодами развития иммунной системы ребенка. На данный момент недостаточно работ, описывающих возрастную динамику развития иммунной системы и ее связь с ее становлением и поражением психических функций, что может служить темой дальнейших исследований.

В настоящее время, по мнению отечественных и зарубежных исследователей, при лечении больных аутизмом и шизофренией в детстве эффективным является комплексное использование медикаментозных и немедикаментозных методов терапии.

На данный момент времени не существует этиотропного лечения пациентов с указанными нозологиями. Однако больные нуждаются в смягчении кататонических, психопатоподобных и аффективных нарушений при обеих нозологиях. В случаях шизофрении у детей с обманами восприятия и прообразами терапия направлена на купирование также галлюцинаторно-бредовой симптоматики, препятствующей развитию ребенка. В связи с этим, использование психотерапии в лечении больных детского возраста является оправданным.

Существуют различия между подходами к терапии по данным российской и иностранной литературы, связанные, прежде всего, с различными возрастными и

законодательными ограничениями по применению лекарственных средств на территории России и зарубежом. В большинстве англоязычных исследований препаратами выбора для коррекции поведенческих расстройств, как при аутизме, так и при шизофрении, являются атипичные нейролептики, в связи с малой вероятностью развития экстрапирамидной симптоматики. Согласно двойным слепым плацебо-контролируемым исследованиям, препараты Risperidone и Aripiprazole являются эффективными при купировании возбуждения, агрессии и аутоагрессии, и рекомендованы для применения FDA (Food and Drug Administration) у детей с 5 лет. Также получены предварительные результаты для препаратов Paliperidone, Quetiapine, Ziprasidone, Clozapine, согласно которым данные вещества активны в отношении «нежелательного» поведения и психотической симптоматики. Однако их использование при РАС не одобрено, а при шизофрении рекомендовано с 12-летнего возраста и позже. Типичные нейролептики, такие, как Haloperidole и Chlorpromazine, в настоящее время фигурируют в зарубежных источниках, как препараты второй линии несмотря на то, что имеют обширную доказательную базу. Для купирования возбуждения у больных РАС рассматривалось использование других средств, помимо нейролептиков, таких как Lithium, N-Acetylcysteine, Naltrexone. Результаты исследований неоднозначны: терапевтический эффект проявлялся не у всех испытуемых, либо не отличался от плацебо, были выражены побочные эффекты. Поскольку синдром дефицита внимания и гиперактивности, с точки зрения западных исследователей, является коморбидным с РАС, для смягчения симптомов широко распространено использование стимуляторов, включая Amphetamine, Methylphenidate и Atomoxetine, данные вещества прошли двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое подтвердило их эффективность. Они одобрены для использования FDA с 6-летнего возраста.

По данным литературы, кататонические расстройства, как при детском аутизме, так и при шизофрении, рекомендовано купировать путем назначения препаратов группы бензодиазепинов.

Последние 20 лет ведутся попытки лекарственной коррекции особенностей социального поведения у людей с РАС. Были предприняты исследования ГАБА-агониста Arbaclofen, антагониста глутамат-рецепторов Memantine и гастроинтестинального пептида Secretine, однако при испытании на больших выборках они показали свою неэффективность. Активно ведется разработка препарата Sulforaphane, авторы исследования считают, что данное вещество имеет значительный противовоспалительный эффект и может воздействовать на патогенетические механизмы заболевания. Также получены предварительные позитивные результаты применения Acamprosate, модулятора ГАБА-а и антагониста NMDA-рецепторов, на выборке больных РАС в возрасте от 5 до 17 лет. Авторами отмечалось уменьшение выраженности аутизма и гиперактивности, в настоящее время препарат проходит расширенное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [Volkmar F. et al. 2019].

В России распространен синдромальный подход к терапии детского аутизма и шизофрении у детей. Основной мишенью лекарственного воздействия считается кататонический синдром, как при детском аутизме, так и при шизофрении. Для купирования или смягчения кататонического возбуждения используются препараты Chlorpromazine и Levomepromazine, разрешенные для применения с 3-х и 12-ти лет соответственно. В целях лечения продуктивной симптоматики преимущественно назначаются типичные нейролептики, такие как Trifluoperazine, Haloperidole, Perphenazine, Zuclophenthixole, обладающие сильной антипсихотической активностью. Для уменьшения выраженности психопатоподобных нарушений, коррекции агрессии, аутоагрессии и патологии влечений, рекомендовано использовать, нейролептики-«корректоры поведения», в группу которых входят Periciazine, Chlorprothixene. Использование атипичных нейролептиков в детском возрасте в России сильно ограничено. Risperidone одобрен для лечения агрессии с 5-летнего возраста, при шизофрении – с 12 лет. Остальные препараты рекомендованы к применению у взрослых.

Кроме нейролептической терапии, в России распространено назначение ноотропных средств, с целью улучшения мозгового метаболизма и преодоления

«нажитой» задержки в развитии. Назначение данных препаратов является предметом дискуссии, в связи с малым количеством методически правильных клинических исследований и низкой степенью доказательности, в частности, с отсутствием рандомизированных клинических исследований эффективности у пациентов с РАС и шизофренией с началом в детском возрасте [Макушкин Е.В., Симашкова Н.В. и др. 2021]

Глава 2. Характеристика материала и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в ФГБНУ НЦПЗ (директор – д.м.н., профессор Ключник Т.П.). в отделе детской психиатрии (руководитель – зав. отделом детской психиатрии, д.м.н. Симашкова Н.В.)

Для разрешения поставленной цели были изучены 2 выборки общим количеством 115 человек. Выборки представлены пациентами с детским аутизмом (n=62) и шизофренией (n=53). Период динамического наблюдения составлял в среднем 3 ± 1 года.

Критериями включения являлись:

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

Получено информированное согласие от пациентов, на момент исследования достигших возраста 15-ти лет, и/или законных представителей пациентов на участие в исследовании.

Критериями невключения являлись:

- 1) умственная отсталость, обусловленная тяжелыми органическими повреждениями мозга, в том числе у больных с ДЦП,
- 2) злоупотребление субстанциями;
- 3) верифицированные генетические аномалии;
- 4) иные формы РАС, за исключением указанных;
- 5) наличие аутоиммунных, острых инфекционно-воспалительных заболеваний в течение 2-х месяцев, предшествующих обследованию

Указанные выборки были разделены на подгруппы с целью уточнения вариантов течения каждого заболевания в связи с их неоднородностью.

При детском аутизме были выделены 2 подгруппы заболевания, а именно: подгруппа детского дезинтегративного аутизма с преобладанием симптомов диссоциированного развития и подгруппа инфантильного психоза с высокой долей кататонической психотической симптоматики в клинической картине заболевания.

В подгруппу с детским дезинтегративным аутизмом вошли 19 больных с диагнозом по МКБ-10 «Детский аутизм F84.0», в группе преобладали девочки (n=15, 79%). Мальчики составляли 21% (n=4) Средний возраст обследуемых составлял 6 ± 3 лет.

В подгруппу больных инфантильным психозом вошли 43 пациента с верифицированным диагнозом по МКБ-10 «Детский аутизм F84.02». Средний возраст обследуемых составлял 7 ± 3 лет. В исследуемой подгруппе преобладали мальчики (n=37, 86%), девочки составляли 14% (n=6).

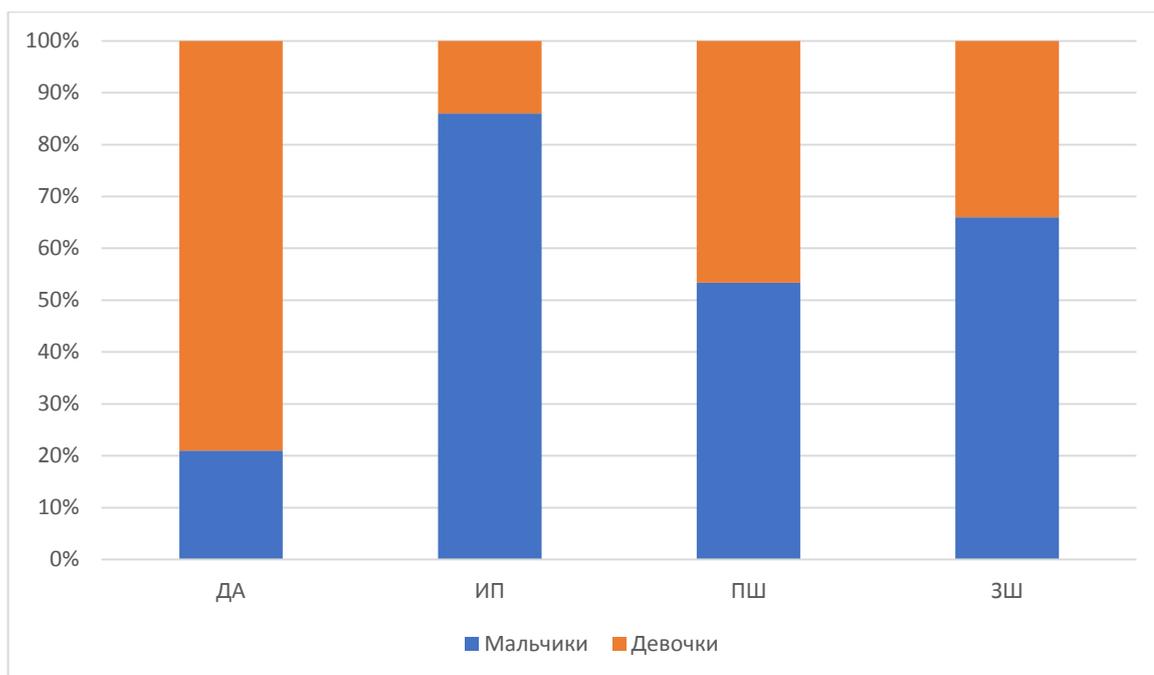
Группа шизофрении в детском возрасте была разделена на подгруппу больных приступообразно-прогредиентной шизофренией и больных злокачественной шизофренией в зависимости от течения процесса.

В подгруппу больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в детском возрасте было включено 15 человек с верифицированным диагнозом по МКБ-10 «Детский тип шизофрении F20.8xx3». Средний возраст обследуемых составлял 8 лет. В исследуемой подгруппе соотношение мальчиков и девочек было практически равным: мальчики составляли 8 человек (53,3%), а девочки – 7 человек (46,6%) обследуемых.

В подгруппу больных злокачественной шизофренией в детском возрасте было включено 38 человек с верифицированным диагнозом по МКБ-10 «Детский тип шизофрении F20.8xx3». Средний возраст обследуемых составлял 8 лет. В исследуемой подгруппе преобладали мальчики (66%, n=25). Девочки составляли 34% (n=13) обследуемых.

Стоит обратить внимание, что выделенные подгруппы в рамках детского аутизма значительно различались по количеству мальчиков и девочек. Мальчики преобладали в подгруппе больных инфантильным психозом, тогда как девочки – в подгруппе больных дезинтегративным аутизмом (рисунок №1). Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [Башина В.М. 1993]. В группе больных шизофренией значительной разницы в половом составе не наблюдается.

Рисунок №1. Распределение по полу в структуре каждой группы.



ДА – дезинтегативный аутизм, ИП – инфантильный психоз, ПШ – приступообразно-прогредиентная шизофрения, ЗШ – злокачественная шизофрения

Прослеженные больные в подгруппах варьировали по числу госпитализаций. В подгруппе с детским дезинтегативным аутизмом все больные в связи с отсутствием ярко выраженной психопатоподобной или кататонической симптоматики наблюдались амбулаторно; в подгруппе с инфантильным психозом больные преимущественно наблюдались амбулаторно ($n=28$, 66%), проходили стационарное лечение - в 34% случаев ($n=15$), что, как правило, коррелировало с тяжестью состояния.

В подгруппах больных со злокачественной и приступообразно-прогредиентной шизофренией все обследуемые в связи с тяжестью состояния проходили стационарное лечение. В подгруппе больных приступообразно-прогредиентной шизофренией у детей 33% обследуемых ($n=5$) поступали в клинику впервые; в 66% случаев ($n=10$) больные госпитализировались повторно. В подгруппе злокачественной шизофренией 52,6% ($n=20$) пациентов были госпитализированы впервые, 47,4% ($n=18$) – повторно, для 4-х человек (10%) данная госпитализация была 5-й, что свидетельствует о нарастании резистентности к проводимой терапии.

В подгруппе больных дезинтегративным детским аутизмом 47% (n=9) посещали массовый детский сад, 42% (n=8) определены в логопедический детский сад или логопедическую группу массового детского сада, 11% (n=3) воспитывались дома. В подгруппе больных инфантильным психозом, в зависимости от возраста, 53% (n=23) посещали детский сад для детей с ЗПР, 23,5% (n=10) – коррекционную школу VII-VIII видов, 23,5% (n=10) оставались неорганизованными. В подгруппе больных приступообразно-прогредиентной шизофренией 86,6% (n=13) обучались по адаптированной общеобразовательной программе VII-VIII видов, 13,3% (n=2) посещали массовую школу. В подгруппе больных злокачественной шизофренией 40% обследуемых (n=15) на момент осмотра не были организованы, 60% (n=23), в зависимости от возраста, посещали коррекционный детский сад, либо посещали коррекционную школу-интернат VIII вида.

В подгруппе детского дезинтегративного аутизма оформленной инвалидности по психическому заболеванию не было ни у одного из обследуемых. В подгруппе инфантильного психоза 58% (n=25) имели оформленную инвалидность на срок до 5 лет. В подгруппе приступообразно-прогредиентной шизофрении у детей 73% (n=11) имели статус ребенка-инвалида, в подгруппе злокачественной шизофрении 84% обследуемых (n=32) на момент госпитализации имели оформленную инвалидность до 18 лет, 16% больных была рекомендована подача документов в МСЭ, для оформления инвалидности. Полученные данные обобщены в таблице №1.

Таблица №1. Социо-демографические показатели выборки.

Показатели	Подгруппы								Всего			
	ДДА		ИП		ПШ		ЗШ		ДА		ШД	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	абс	%	абс	%
Распределение больных по полу												
Мальчики	4	21	37	86	8	53,3	25	66	41	66	33	62
Девочки	15	79	6	14	7	46,6	13	34	21	33	20	38
Возраст манифестации												
До 1 года	16	84	4	9	1	6,6	0	0	20	32	1	1,8
1-3 года	3	16	39	91	13	86,6	31	81,5	42	68	44	81,4
После 3 лет	0	0	0	0	2	6,8	7	18,5	0	0	9	16,8
Обучение												

Не организованы	3	11	10	23,5	0	0	15	40	13	20,6	15	28
Массовое обучение (ДДУ или школа)	9	47	0	0	2	13,3	0	0	9	14	2	4
Специализированное обучение для детей с ОВЗ (ДДУ или школа)	8	42	33	76,5	13	86,6	23	60	41	65,4	36	68
Наличие инвалидности по психическому заболеванию												
	0	0	25	58	11	73	32	84	25	40	43	81
Число госпитализаций												
Амбулаторное наблюдение	19	100	28	66	0	0	0	0	47	76	0	0
Первичная госпитализация	0	0	15	34	5	33	20	52,6	15	24	25	47
Повторные госпитализации	0	0	0	0	10	66	18	47,4	0	0	28	53

ДДА – детский дезинтегративный аутизм, ИП – инфантильный психоз, ПШ – приступообразно-прогредиентная шизофрения, ЗШ – злокачественная шизофрения

Инструменты и методы.

В соответствии с целями и задачами исследования применялись клинико-психопатологический, патопсихологический, психометрический, биологический и статистический методы. Катамнестические сведения собраны по данным из предыдущих историй болезней, если больной наблюдался в НЦПЗ, по запрошенным выпискам из других стационаров данного профиля, а также предоставленными участковым психиатром выписками из амбулаторной карты.

При психометрическом обследовании были использованы унифицированные персонализированные карты больного, где были указаны пол, возраст, возраст манифестации, основные клинические данные, были использованы следующие психометрические методики: PANSS [Opler L.A. et al. 1999], CARS [Schopler E. et al. 1988], BFCRS [Bush G. et al. 1996], PSP [Morosini P.L. et al. 2000] Больные после выписки наблюдались в амбулаторно-поликлиническом отделении в динамике от 6 мес до 2 лет, состояние оценивалось повторно, через 6 мес, по шкалам PANSS, CARS, BFCRS, PSP.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.2.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе

исследуемых менее 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Все больные, составившие выборку испытуемых, были обследованы, ст.н.с. отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ клиническим психологом к.п.н. Коваль-Зайцевым А.А., с целью выявления патопсихологических особенностей каждой из выделенных подгрупп. Патопсихологическое обследование проводилось в два-три этапа, что было связано как с состоянием, так и с возможностями испытуемых. Патопсихологические профили больных строились (конструировались) исходя из концепции видов когнитивного дизонтогенеза [Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А. 2010, 2014]. Для выполнения данной задачи использовались как отечественные патопсихологические методики, так и стандартизированные шкалы (PEP - Psychoeducation Profile – психологообразовательный тест [Schopler E. 2005]). Концепция видов когнитивного дизонтогенеза позволяет охарактеризовать когнитивные профили больных, исходя из сохранности/степени нарушения психических функций. Полученные различия можно как соотнести с уже выделенными видами когнитивного дизонтогенеза [Коваль-Зайцев А.А. 2010]: искаженный, дефицитарный и регрессивно-дефектирующий виды, так и выделить дефицитарно-прогредиентный с постепенным нарастанием дефекта вид когнитивного дизонтогенеза при приступообразно-прогредиентной шизофрении. Данный подход дает возможность дифференцировать выделенные группы между

собой, помогает оценить динамику психического развития, разрабатывать индивидуальные подходы (дорожные карты) с целью последующей абилитации/реабилитации пациентов.

С целью проведения расширенного патопсихологического исследования были использовано несколько нижеописанных методик, которые были проведены для выделенной когорты больных. В связи с тем, что данная выборка состояла из детей разных возрастов, с разной давностью и прогрессивностью заболевания, когнитивными способностями, были использованы: психологообразовательный тест (РЕР) и сопутствующие патопсихологические методики для всестороннего исследования мышления, познавательной деятельности, моторики, внимания, вербального развития. Зрительное восприятие и его компоненты оценивались с помощью методик «идентификация формы», «фигуры Липера». Мышление и его компоненты были оценены с помощью методик «сравнение понятий», «малая предметная классификация», «пересечение классов», «конструирование объекта». Качество развития моторики больные демонстрировали при выполнении методики «рисунок себя» и некоторых субтестов РЕР [Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А. 2010, 2014].

Оценка выполнения всех применяемых методик складывалась из баллов, полученных за успешное выполнение предложенного задания по каждой исследуемой сфере. При возникших трудностях в прохождении испытания пациентом результат оценивался как неудовлетворительный, что трактовалось как отставание от возрастной нормы, так и, в некоторых случаях, как опережение. Часто обследуемые демонстрировали диссоциацию в виде сочетания отставания и опережения по разным исследуемым сферам. Результаты психологообразовательного теста сопоставлялись с проводимыми патопсихологическими методиками.

Совместно с лабораторией нейроиммунологии (заведующая лабораторией директор НЦПЗ, д.б.н., профессор Ключник Т.П., исследование проводили в.н.с. к.б.н. Зозуля С.А., н.с. Отман И.Н.) были исследованы показатели иммунитета у больных двух групп. Иммунологические показатели определяли в сыворотке

периферической крови, забор которой осуществляли из пальца в сухую пробирку типа Эппендорф. Форменные элементы после свертывания крови осаждали центрифугированием при 750 g в течение 15 минут при 22°C, затем отбирали сыворотку, которая использовалась для анализа. Эластазную активность сыворотки крови, обусловленную на 90% присутствием в сыворотке комплекса эластазы нейтрофилов (ЛЭ) с $\alpha 1$ -ПИ, определяли ферментативным методом, предложенным Доценко В.Л. Активность ЛЭ измеряли по скорости расщепления эластазой специфического хромогенного субстрата N-tert-бутоксикарбонил-L-аланин-паранитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) (ICN Biomedical Inc.) в условиях, подобранных для полного высвобождения фермента из комплекса ЛЭ- $\alpha 1$ -ПИ, при 25°C. Регистрировали изменение оптической плотности с помощью компьютерной программы SWIFT 1000 Reaction Kinetics (Version 2.03, Biochrom Ltd) на спектрофотометре Ultrospec 1100 (Amersham) в течение 3 мин при длине волны 347 нм, соответствующей максимуму поглощения продукта реакции.

Измерение активности $\alpha 1$ -ПИ в сыворотке крови проводили с помощью спектрофотометрического метода. Определение уровня аАТ к S100b и ОБМ в сыворотке крови проводили методом стандартного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для активации иммунологического планшета (Costar, США) использовали белок S100b или ОБМ (Sigma, США). Для идентификации связавшихся аАТ использовали конъюгат кроличьих антител, меченных пероксидазой хрена к IgG и IgM человека (ИМТЕК, Россия). Измерение оптической плотности проводили через 2-3 мин после остановки реакции при длине волны 492 нм на спектрофотометре Multiskan RC (Labsystems, Финляндия). Уровень аАТ оценивали в единицах оптической плотности (ОП), прямо пропорциональной интенсивности окраски.

Нейрофизиологический (совместно с лабораторией нейрофизиологии, заведующий лабораторией д.б.н. профессор Измак А.Ф., исследование проводила ст.н.с. Якупова Л.П.). метод включает регистрацию ЭЭГ от электродов, расположенных симметрично в затылочных, теменных, центральных, лобных и височных областях кожи головы над обоими полушариями мозга, а также по

срединной линии в сагиттальных отведениях. В условиях бодрствования используется монополярная схема регистрации с референтными ушными электродами. Регистрирующие электроды устанавливаются по стандартной международной системе 10-20%. Общее количество электродов – 21. Допускается использование этой же схемы регистрации с уменьшенным до 16 количеством электродов. Запись ЭЭГ и дальнейший анализ осуществляются с помощью компьютерных систем, позволяющих проводить статистическую обработку полученных данных. Обработка включает спектральный анализ и ЭЭГ-картирование в диапазоне от 0.5 до 30 Гц с использованием метода быстрого преобразования Фурье. Проводится сравнение спектров мощности ЭЭГ каждого пациента с нормативной базой данных своего возраста (Z-критерий). С помощью электроэнцефалографии можно обнаруживать связь определённых изменений в электрической активности мозга с клинической симптоматикой РАС, устанавливать степень их патогенетической значимости для решения вопросов диагностики, подбора терапии. Кроме того, ЭЭГ позволяет оценивать уровень зрелости и функциональной активности мозга.

Совместно с лабораторией клинической биохимии (заведующий лабораторией к.б.н. Брусов О.С., исследование также проводила н.с. Карпова Н.С.); определяли тромбодинамические показатели крови больных. У всех больных утром натощак производили забор венозной крови из локтевой вены в вакутейнер типа Vacuette (Австрия), содержащий 3,2% раствор цитрата натрия. Соотношение объемов антикоагулянта и крови 1: 9. Свежую кровь центрифугировали 15 мин при 1600g. Отбирали плазму, обедненную тромбоцитами, и центрифугировали 5 мин при 10 000g. Полученную плазму, свободную от тромбоцитов, использовали для проведения теста ТД на анализаторе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (ООО Гемакор, Россия). Рекальцификацию плазмы, добавку ингибитора контактного свертывания и все другие преаналитические процедуры для исследования свертывания крови проводили согласно инструкции производителя на наборах реагентов (ООО Гемакор, Россия). При постановке теста ТД рассчитываются следующие

параметры: время задержки роста сгустков (T_{lag} , мин); инициальная скорость роста сгустка от активатора (V_i , мкм/мин) и скорректированная на нелинейность стационарная скорость (V , мкм/мин); плотность сгустка (Density, усл. ед.); время появления спонтанных сгустков (T_{sp} , мин).

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.) было проведено молекулярно-биологическое исследование образцов крови двух групп. Выделение внеклеточной ДНК из плазмы периферической крови доноров проводилось стандартным методом экстракции органическими растворителями. Концентрация вкДНК в плазме крови – определяли методом флуоресценции с ДНК-интеркалирующим красителем PicoGreen (Invitrogen) на планшетном спектрофотометре-флуориметре EnSpire (PerkinElmer).

Уровень 8-окси-дезоксигуанозина (8-OHdG) в составе вкДНК определяли методом дот-иммуоблоттинга по разработанному авторами протоколу.

Уровень активных форм кислорода (АФК) определяли с помощью красителя: 2,7-дихлордигидрофлуоресцеин диацетата (DCFH-DA) («Molecular Probes/Invitrogen», США). Краситель добавляли к клеткам, инкубировали 10 минут, клетки осаждались, анализ проводили в фосфатно-солевом буфере (PBS, «ПанЭко», Россия). Детектировали методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре CyFlow® (Sysmex Partec GmbH, Германия).

G0-лимфоциты выделяли в системе фиколл-урографин из периферической крови (гепаринизированной) здоровых доноров.

Метод определения двухцепочечных разрывов ДНК ядер клеток с помощью антител к фосфорилированной форме гистона H2AX (γ H2AX) осуществляли по стандартному протоколу. Детектировали методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре CyFlow® (Sysmex Partec GmbH, Германия).

Для диагностики экспрессии внутриклеточных белков выделенные клетки фиксировали 2% параформальдегидом («ХимМед», Россия) 15 мин, 25°C,

пермеабилizировали 1%-ным раствором Тритона X100 («Merck», Германия), инкубировали с антителами к 8-OHdG, меченными FITC (sc393871 «SantaCruz», США) 2 ч при температуре 24°C, уровень 8-окси-дезоксигуанозина (8-OHdG) в ДНК клеток определяли с использованием метода проточной цитофлуориметрии на приборе CyFlow® (Sysmex Partec GmbH, Германия).

молекулярно-генетический (совместно с лабораторией клинической генетики, заведующая д.б.н. профессор Голимбет В.Е., исследование проводила к.б.н. с.н.с. Лежейко Т.В.)

Глава 3. Клинико-катамнестическая характеристика детского аутизма.

3.1 Подгруппа больных детским дезинтегративным аутизмом.

Данная подгруппа отличалась отсутствием грубой кататонической симптоматики и превалированием в клиническом статусе сенсорных нарушений, обусловленных дизонтогенетическими процессами.

По данным семейного анамнеза не отмечалось накопления верифицированной психической патологии у родственников. Тем не менее у родственников 1 степени родства (52% матерей и 19% отцов) отмечались особые сенсорные переживания в виде метаморфозий, синестезий и гиперестезий. Среди черт характера отмечалась холодность, склонность к рационализаторству, порядку, контролю над окружающими. Ранний анамнез у пациентов данной группы был отягощен в 11% наблюдений (n=2). Отмечались выраженный токсикоз и поздний гестоз (у 2 матерей), угроза прерывания беременности (в 5% случаях, n=1), ОРВИ (5%, n=1); истмиоцервикальная недостаточность, нефропатии и сахарный диабет у матерей данных больных встречались в 5% наблюдений (n=1). В 1 случае родоразрешение проводилась методом планового КС. Средняя оценка по шкале Апгар у детей из данной группы – 8 баллов. Реанимационные мероприятия не проводились ни в одном рассмотренном случае.

Заболевание проявлялось на первом году жизни (наиболее раннее наблюдение – в 6 мес), в виде проявлений феномена сенсорной диссоциации. Диссоциация сенсорных систем у аутистов являлась проявлением «утраты гармонического уровневого соподчинения функционирующих систем высшим корковым структурам с сохранением возможности их частичного восстановления» [Башина В.М. 1999, 2013]. В этом возрасте появлялась особая чувствительность при прикосновении к телу, больные плакали, когда им делали массаж, вырывались и кричали при попытках помыть и причесать голову, не терпели объятий, поглаживаний, вырывались из рук матери. При этом были равнодушны при падениях, порезах, небольших травмах, спокойно реагировали на врачебные и диагностические манипуляции, почти не плакали, не пугались

вида крови. Нарушения слуховой сферы проявлялось наиболее ярко в виде феномена «псевдоглухоты» [Башина В.М. 1993], что в первую очередь привлекало внимание родителей. Нередко на первых этапах развития заболевания ребенок обследовался у сурдолога в связи с подозрением на тугоухость. Родителями отмечалась вялость реакции на звуковые и зрительные стимулы, особенно касающиеся лица и голоса матери. Больные не поворачивали голову в ответ на зов, не фиксировали взгляд на лицах людей. Их больше привлекали повторяющиеся мелькания света или монотонные звуки, при этом громких и внезапных звуков не переносили, не любили музыку, плакали, закрывали уши руками. В младенческом возрасте отмечался редкий лепет, в 1-2 года речевое развитие приостанавливалось, словарный запас пополняли медленно, по-своему называли некоторые предметы. В 3 года и старше, освоив несколько простых фраз, тем не менее, непосредственно с просьбами почти не обращались.

Моторно развивались, как правило, по возрасту, хотя отмечалась диссоциация внутри моторной сферы. Голову держали к 2 месяцам, сидели в 6 мес, ходили с 1 года, в некоторых случаях ходить начинали раньше, чем сидеть без опоры или ползать. В течение первых 2-3 лет жизни испытывали трудности удержания тела прямо, нуждались в поддержке, были неуклюжими, словно «не чувствовали твердость пола», при ходьбе опирались на невысокие мыски, ходили как «на пружинах».

Отмечалась непереносимость ярких запахов, духов, отдушек от косметики, однако присутствовало выборочное обнюхивание предметов, волос матери и еды.

В этом же возрасте формировалось нарушенное пищевое поведение, которое отличалось избирательностью. Пациенты облизывали и обсасывали еду с ярким, кислым или соленым вкусом. Не ели пищу определенной текстуры (желе, каши, твердые, волокнистые кусочки), вкуса (мяса, рыбы, овощей), запаха (лука, рыбы), вида (кусочками мяса или овощей в супе, в гарнире), марки производителя или купленного не в привычном месте. Такую еду выплевывали, наотрез отказывались от нее. Наряду с этим, при изменении раздражающего параметра (консистенции, вида и т.д.) того же продукта, больные могли его охотно есть.

Нарушения зрительной сферы проявлялись в феномене «псевдослепоты» [Башина В.М. 1993]: находясь в постоянном движении, больные наталкивались на окружающих, задевали и опрокидывали предметы, находящиеся у них на пути.

Пациенты не фокусировали взгляд на лицах людей. Путали матерей или отцов в толпе, но при этом шли на руки к незнакомым, так, могли обнять прохожих на улице, воспитателей, врачей, называть их «мама», «папа». Во время нахождения вне дома людей избегали. Не фиксировались на своем отражении в зеркале, не узнавали себя на видео. В детских садах отличались пассивностью, крайней отгороженностью от окружающих, к совместным занятиям не привлекались, отличались самодостаточностью. Больные выполняли простые действия в виде черчения кругов, катания в руках шариков из пластилина, собирания конструктора, раскладывания карточек с цифрами, буквами или цветами в ряды, выкладывали дорожки из карандашей и кубиков.

К 2-3 годам появлялось двигательное беспокойство, больные становились неусидчивыми, прыгали, кружились на одном месте, перебирали пальцами рук. Отмечался переменчивый гипертонус мышц верхнего плечевого пояса, голеней и стопы, как правило проявляющийся при аффективных реакциях и редуцирующийся в спокойном состоянии. Устойчивых стереотипных движений, тем не менее, у больных данной подгруппы не формировалось. По шкале кататонии BFCRS больные в данном возрасте оценивались в 10–16 баллов. В раннем дошкольном возрасте выраженность аутизма достигала 35–39 баллов (тяжелая степень по шкале CARS). Постепенно к 3–4 годам к двигательному оживлению присоединялись аффективные расстройства с отчетливым суточным циклом. Дети просыпались в плохом настроении, были капризными, раздражительными, часто по малейшему поводу плакали. К вечеру становились веселее, часто привлекались к совместным занятиям с матерью или знакомым взрослым, просились на прогулку. В возрасте 3,5–4 лет формировалась фразовая, эгоцентрическая речь с аграмматизмами, наборами штампов (фразы из мультфильмов, рекламы), отдельными неологизмами. Зачастую больные удивляли окружающих «взрослыми» оборотами речи, значения которых не всегда

понимали. Диалог поддерживали не всегда, игнорировали прямые вопросы, однако часто вмешивались в разговоры других без учета ситуации, заговаривали об интересующем их предмете.

В возрасте 3,5–4 лет смягчались сенсорные нарушения: больные позволяли тактильный контакт, острее реагировали на боль, легче переносили шумы, яркие запахи, расширялся пищевой рацион. Больные с опозданием, но постепенно приобретали элементарные бытовые навыки: держали ложку, самостоятельно одевались, пользовались унитазом. Появлялось стремление к самостоятельной деятельности, рисованию, лепке, сборке конструкторов, а также проявление интереса к содержанию книг, познанию окружающего мира, что находило отражение в их рисунках. Постепенно однотипные цветные круги приобретали форму людей, в рисунках появлялись черты лица, элементарный сюжет, затем – направление взора и жесты. Появлялась сюжетная игра, однако в данном возрасте играли, в основном, в одиночестве, по очереди примеряя роли. Сохранялись и развивались эмоции по отношению к близким, были привязаны к ним, отзывались на ласку.

К 5–6 годам больные начинали проявлять интерес к сверстникам, речь носила коммуникативный характер, раздражались, если дети их речь не понимали. Стремилась вступить в общие игры. Контакты оставались поверхностными несмотря на то, что больные зачастую декларировали наличие у себя множества друзей, близко ни с кем из детей не сходились. К 6–7 годам, с началом учебного процесса, ведущей становилась социальная дезадаптация. Отличались неусидчивостью, эпизодами нелепого поведения (прятались под парты от учителя, вставали и ходили по классу во время занятий), дефицитом внимания, лабильностью настроения с преобладанием быстрой истощаемости, раздражительности, особенно при высокой сенсорной нагрузке (шум, перемещение детей в классе). При создании комфортной среды обучения успевали хорошо, выделяли тот предмет, который совпадал с их интересами (математика, языки, рисование).

Большая часть больных (94,7%, n=18) наблюдалась неврологами с 1,5-2 лет в связи с задержкой развития речи. С 3-4 лет пациенты впервые осматривались психиатром, быстро реагировали на проводимую терапию положительной динамикой состояния.

На фоне лечения выраженность аутизма смягчалась до 25-30 баллов по шкале CARS (легкий аутизм). Кататоническая симптоматика фактически редуцировалась (до 3-8 баллов по шкале BFCRS). По шкале социального функционирования отмечалось улучшение показателей до 60-51 баллов, что выражалось в трудностях к привлечению к учебному процессу, чрезмерной отвлекаемости, быстром нарастании астении и пресыщения интеллектуальной деятельностью, сужении интересов и их сверхценности, трудности формирования устойчивых дружеских связей, понимании ряда социальных ситуаций, недостаточной сформированностью навыков. Пациенты из данной подгруппы имели благоприятный прогноз дальнейшего течения процесса.

Клинический пример.

Больная П., 6 лет.

Диагноз «Детский аутизм, сенсорный дизонтогенез, когнитивный дизонтогенез F84.0»

Наследственность манифестными психозами не отягощена.

Линия отца.

Дед, 65 лет, бывший военный. По характеру вспыльчивый, властный, требовательный. Всегда ответственно относился к работе, требовал от подчиненных строгой дисциплины. Семьей интересовался мало. С возрастом стал сварливым, раздражительным, эпизодически выпивает.

Бабушка, 61 год, повар. Тревожная, активная, деятельная. В молодости была окружена подругами, поклонниками, любила принимать гостей. С рождением внуков полностью посвятила себя их воспитанию, навязчива с советами в семье сына. К состоянию пациентки относится без критики, считает, что невестка плохо справляется с ролью матери, не видит необходимости в лечении внучки.

Отец, 38 лет, менеджер, по характеру вспыльчивый, эмоциональный. В детстве занимался с логопедом, отмечались снохождения. В настоящее время принимает активное участие в семейной жизни, занимается воспитанием и лечением дочери.

Линия матери.

Дед, 67 лет, инженер. Активный, общительный, компанейский, легко увлекающийся различными идеями. Оставил семью, когда дочери исполнилось 3 года. Внуками не интересуется.

Бабка, 62 года, инженер. По характеру спокойная, строгая, ответственная, любит во всем порядок.

Мать, 38 лет, не трудоустроена, занимается домашним хозяйством и детьми, спокойная, рассудительная. Эпизодически отмечает у себя эпизоды синестезий, когда при произношении имен, цифр «чувствует» их цвет. Подобные явления наблюдает у себя с детства, их наличием не тяготится.

Сибс, 15 лет, учащаяся, эмоциональная, активная, волевая.

Сибс, 14 лет, учащийся, малообщительный, серьезный, хорошо успевает по программе, тяготеет к информационным технологиям.

Сибс, 9 лет, учащаяся, активная, демонстративная, веселая.

Больная родилась от 5-й беременности, 4-х родов (1,2, 3-я - роды, 4-я - замершая), протекавшая с угрозой прерывания на ранних сроках, ОРВИ у матери. Роды путем планового кесарева сечения. Больная закричала сразу, при рождении вес 2750 гр, длина 52 см, Апгар 8/8 баллов. Выписана на 3-е сутки. На грудном вскармливании находилась до 2 мес жизни, после чего пропало молоко у матери, в связи с чем была переведена на искусственное вскармливание. На введение искусственных смесей отмечались невыраженные колики. Росла очень спокойной, «удобной», отличалась от других детей в семье тем, что много спала, хорошо ела. С 5-6 месяцев не следила глазами за матерью, не поворачивала голову на речь. Была осмотрена отоларингологом на предмет тугоухости, патологии не выявлено. Голову держала с 2 мес, сидела с 6 мес, пошла в 11 мес, однако боялась отпустить от себя мать, придерживалась одним пальцем за ее

руку, если рядом никого не было, начинала пошатываться, пугалась, тут же опускалась на четвереньки, плакала. Эпизодически привставала на мыски. Активно лепетала, по-своему называла предметы. Не переносила громких звуков, музыки, закрывала ладонями уши. Не давала дотронуться до головы, не терпела поглаживаний, причесывания, мытья волос. Вместе с тем при ушибах не плакала, переносила инъекции и взятие крови, «как бы, не чувствуя боли». В ДДУ пошла с 2х лет, там адаптировалась плохо, большую часть времени сидела неподвижно, тихо, детьми не интересовалась, незнакомых людей боялась. Питалась избирательно, предпочитала протертую еду, не переносила мясные продукты, легко возникала рвота на запах нелюбимой пищи. Также была чувствительна к запахам парфюмерии, морщилась, отворачивалась, отказывалась от мытья с мылом с яркой отдушкой. С раннего детства много рисовала стереотипные цветные круги на бумаге, катала шарики из пластилина. Игра носила стереотипный характер, складывала ряды из кубиков, строила из Лего. Навыками опрятности овладела с опозданием, к 3 годам приучена к горшку. С 2 лет наблюдалась неврологом с диагнозом «Задержка психоречевого развития», получала курсовое лечение ноотропами без видимого эффекта. В 4,5-5 лет начала произносить отдельные слова, а затем и фразы, которые были аграмматичными, нечеткими, с неправильным использованием местоимений. В речи присутствовали персеверации и неологизмы. Тогда же стала двигательно беспокойной, при занятиях ерзала на одном месте, появились перебирания пальцами рук, эпизодически кружилась по комнате. К этому же возрасту сгладились сенсорные нарушения, стала лучше переносить различные звуки, отзывалась на речь родителей, следила за ними глазами, расширился пищевой рацион, стала легче допускать гигиенические процедуры, тактильный контакт, любила играть в воде. К 5-5,5 годам стала проявлять интерес к детям, вступать в общие игры, использовала речь для общения. Появилась сюжетно-ролевая игра, что находило отражение в рисунках: стала изображать антропоморфные существа с непропорционально большой головой, вырисованными чертами лица, и схематично обозначенным телом, которые вступали в диалог. Занималась с

логопедом, дефектологом. Неврологом была направлена к психиатру с целью уточнения диагноза и подбора терапии.

Психический статус: вошла в кабинет вместе с матерью. Астенического телосложения, пониженного питания. Одеты опрятно. На месте удерживалась, но постоянно меняла позу, вертелась, переключивала ногу на ногу, то наклонялась и подпирала руками подбородок, то откидывалась назад, перебирала пальцами рук. Прислушивалась к диалогу матери и врача, пыталась вмешиваться, рассказывать про себя, хватала вещи со стола, рассматривала их. На замечания реагировала правильно. Выражение лица переменчивое в течение беседы, то веселое, то скучающее. Мимика живая. Визуальный контакт поддерживала. Отзывалась на свое имя, правильно называла свой возраст. Голос средней громкости, речь в быстром темпе, невнятная, фразовая, аграмматичная, с большим количеством неологизмов. На вопросы отвечала не всегда в плане заданного, иногда не понимала смысл вопроса, смущалась. Настроение неустойчивое, в начале осмотра повышенное с дурашливостью, после предъявления серии стимульных материалов быстро истощилась, стала раздражительной, требовала у матери покинуть кабинет, усилилось двигательное беспокойство, «сползала» под стол, садилась на пол. На замечания и поощрения реагировала отказом. Мышление нарушено с наличием диссоциации основных мыслительных операций. Наличие обманов восприятия и страхов выявить не удалось. Сон достаточный. Аппетит хороший. Навыками опрятности и самообслуживания овладела по возрасту.

Психометрические данные: Аутизм по CARS- 30 баллов, что соответствует легкому/умеренному аутизму; кататония по BFCRS – 9 баллов («мягкая» кататония). По шкале социального функционирования больная соответствует 60-51 баллам, что выражалось в трудностях к привлечению к учебному процессу, чрезмерной отвлекаемости, быстром нарастании астении и пресыщения интеллектуальной деятельностью, сужении интересов и их сверхценности, трудности формирования устойчивых дружеских связей, понимании ряда социальных ситуаций, недостаточной сформированностью навыков. В дальнейшем больная наблюдалась амбулаторно.

На фоне терапии стала несколько усидчивее, уменьшилось количество «лишних» движений, стала лучше концентрировать внимание на целенаправленной деятельности. Посещала логопедическую группу детского сада, где удерживалась, стремилась к детям, улучшилось произношение и понимание речи.

Соматическое состояние (конс. педиатра): правильного астенического телосложения, удовлетворительного питания, рост 114 см, вес 15 кг. Кожные покровы сухие, чистые. Язык чистый, розовый, симметричный. Видимые слизистые чистые. Подчелюстные лимфатические узлы подвижные, безболезненные, не увеличены. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца звучные, АД 99/63 мм рт.ст., пульс 90 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание без затруднений. Стул регулярный. Заключение: физическое развитие среднее, данных за острую соматическую патологию нет.

Неврологическое состояние (конс. невролога): Сознание ясное, зрачки OD=OS, реакция на свет сохранена. Лицо симметричное, глотание не нарушено, язык по средней линии. Сухожильные рефлексы средней живости D=S. Чувствительность не нарушена. Парезов и параличей нет. Знаков очагового поражения ЦНС не выявлено. Заключение: задержка психоречевого развития в структуре основного заболевания.

Заключение психолога: на первый план при обследовании выступают признаки диссоциированного развития интеллектуальной сферы, с трудностью накопления и актуализации словаря, недостаточностью сформированностью грамматического строя речи, нарушение рациональной мотивации и произвольной регуляции деятельности, дефицит произвольного внимания.

Данные ЭЭГ: в ЭЭГ выявляются регуляторные нарушения в виде поличастотного характера альфа-ритма, тенденции к повышению сенсомоторного ритма, незначительно повышенного уровня бета-активности в лобно-центральных отделах коры. Типичной эпи-активности в данном исследовании не зарегистрировано.

Данные Нейро-иммуно-теста:

- лейкоцитарная эластаза- 207,4 нмоль/мин*мл (N/↑),
- альфа-1 антитрипсин- 33,4 ИЕ/мл (N),
- аутоантитела к белку S100B– 0,78 ед.опт.пл.(N),
- аутоантитела к основному белку миелина – 0,65 ед.опт.пл.(N)

Лечение: Trifluoperazine 5 мг/сут, Alimemazine 5 мг/сут, Viperidene 2 мг/сут.

Анализ случая: Психический статус на момент осмотра определяется аффективной симптоматикой в виде лабильности настроения с тенденцией к повышенному, без четкого суточного ритма, а также истероформными реакциями в виде протестности, капризности, демонстративности. Двигательные расстройства представлены стертыми кататоническими нарушениями в виде легкого атетоза в пальцах рук, импульсивности, переменчивого мышечного тонуса, гиперактивности. Наблюдается диссоциированная задержка психоречевого развития с недостаточным пониманием обращенной речи и своеобразной искаженной собственной речью, аутистическими чертами в виде поверхностного контакта, быстрой пресыщаемостью раздражителями с развитием астении и дисфорических реакций.

Наследственность манифестными формами психозов не отягощена. Ранний анамнез отягощен последствиями раннего перинатального поражения ЦНС. Психомоторное и эмоциональное развитие до 1 года было своевременным, но дисгармоничным.

Исходя из данных анамнеза, заболевание развилось аутохтонно с 6-месячного возраста, когда появилась отрешенность с приостановкой в развитии речи, стала нарастать диссоциация сенсорной сферы в виде переслаивания гипер- и гипостезий в зрительной (феномен «псевдослепоты»), слуховой (феномен «псевдоглухоты» с непереносимостью громких и ритмичных шумов), тактильной (непереносимость прикосновений, толерантность к боли), проприоцептивной (неустойчивость при ходьбе), вкусовой (непереносимость ряда пищевых продуктов), обонятельной (непереносимость ярких запахов) сфер. Позже, к 3-4 годам, присоединились субкататонические нарушения в виде гиперактивности, переменчивого мышечного тонуса, легкого атетоза в пальцах рук, негативизма.

На высоте состояния выраженность аутизма – тяжелая (39-41 баллов по шкале CARS). Выраженность кататонической симптоматики на момент заболевания можно оценить в пределах 11-17 баллов по шкале BFCRS, что соответствовало «мягкой кататонии» с дистонией. На фоне психофармакотерапии и проведения занятий с логопедом, психологом наблюдалось смягчение кататонии, улучшение сенсорики, оживление дальнейшего развития. У больной отмечалось улучшение концентрации внимания, сглаживание проявлений гиперактивности. Быстро развилась аграмматичная фразовая речь, носящая коммуникативный характер. Появилась познавательная активность с неустойчивым вниманием и быстрым нарастанием пресыщения. Выраженность аутизма смягчалась до 30-31 балла, кататонии – до 9 баллов. Динамика течения болезни благоприятная.

3.2 Подгруппа больных инфантильным психозом.

Клиническая картина психотического эпизода в данной подгруппе имела характер полиморфного или кататонического приступа с диссоциацией психического развития.

По данным анамнестического исследования данной подгруппы накопление верифицированной психической патологии прослеживалось у родственников 1 степени родства: у 18% выборки (n=7) родственники страдали алкоголизмом, болезнью Альцгеймера, у одного из обследуемых в роду отмечался случай атипичного аутизма. Тем не менее у 64% больных (n=27) среди ближайших родственников (отец, мать, бабки, деды) отмечалось личностное своеобразие: холодность, замкнутость, малообщительность, склонность к рационализаторству, в отдельных случаях чудаковатость, нелепые поступки.

Ранний анамнез у пациентов данной группы был отягощен в 81% наблюдений (n=35). Наиболее частыми патологиями беременности являлись токсикозы и поздние гестозы (у 56% матерей, n=24), также наблюдалась отслойка плаценты (18,7%, n=8), угроза прерывания беременности (в 12,5% случаях, n=5), ОРВИ и ВУИ (по 12,5%, n=5); истмиоцервикальная недостаточность,

нефропатии и сахарный диабет у матерей данных больных встречались в 5% наблюдений (n=2). В большинстве случаев (62%, n=26) роды также протекали с различными осложнениями (слабость родовой деятельности с последующей стимуляцией, преждевременные и стремительные роды, отслойка плаценты, длительный безводный промежуток, многократное обвитие пуповиной шеи плода). 31% беременностей (n=13) из данной подгруппы заканчивались экстренными оперативными родами и сопровождались острой гипоксией плода. Тем не менее, все дети из данной группы получали от 7 баллов и выше по шкале Апгар и не нуждались в проведении реанимационных мероприятий.

В первые месяцы жизни 2/3 больных были беспокойными, крикливыми, требовали постоянного укачивания на руках у матери, нередко уже с этого возраста отмечались нарушения ночного сна, появлялись стереотипные верчения головой, раскачивания в кроватке, постоянное сгибание и разгибание конечностей. У трети младенцев появлялись психосоматические расстройства [Исаев Д.Н. 2012] в виде младенческой колики, срыгиваний, запоров, гипертензионного синдрома, в связи с чем уже на первом году жизни внепланово осматривались неврологами, получали массаж, общеукрепляющую терапию. Моторно развивались в большинстве случаев по возрасту: голову держали к 3 месяцам, сидели в 6 мес, ходили без опоры с 12-14 месяцев. Темпы психического развития до года у большинства обследуемых соответствовали норме: на первом году жизни умели улыбаться, манипулировать игрушками, выделяли мать, лепетали, в части наблюдений - произносили отдельные слова.

Манифестация состояния приходилась на возраст от 12 до 24 месяцев жизни, с пиком в 18 месяцев. Чаще симптоматика нарастала постепенно и не сопровождалась предшествующей провокацией. Однако в части наблюдений (11%, n=5) манифестации заболевания предшествовали сильный испуг, разлука с одним из родителей, стационарирование в больницу в связи с соматическим заболеванием (острый пиелонефрит), фебрильные судороги в анамнезе.

Болезненный процесс начинался с появления отрешения. Пациенты переставали реагировать на прежде значимые стимулы: не отзывались на свое

имя, игнорировали попытки привлечь внимание, не поворачивали голову в сторону говорящего, не следили взором за указательным жестом. Родители больных жаловались на то, что дети могли часами проводить время за одним и тем же занятием: смотрели в окно, наблюдали за течением воды, слушали одну и ту же мелодию, по много раз смотрели тот же мультфильм, не реагируя на обращение, не интересуясь общением. В это же время приостанавливалось расширение словарного запаса, при повторении за матерью больные не удерживали в памяти новых слов, не ассоциировали их с обозначаемыми явлениями. Сохранившиеся в лексиконе слова не использовали для обмена информацией с окружающими, произносили их только в моменты физиологических потребностей или эмоционального возбуждения, для получения желаемого или выражения отказа. При помещении в детский коллектив оставались равнодушными, обособленными, протестовали при нарушении их одиночества или монотонной активности. Нарушалась коммуникация, социализация, останавливалось речевое развитие. Выраженность аутизма по шкале CARS (Childhood Autism Rating Scale) оценивалась в активном периоде течения болезни от 40 до 45 баллов («тяжелый аутизм»). С возрастанием социальной нагрузки и расширении мест пребывания ребенка, наряду с выраженным аутистическим отрешением, становилась все более очевидной сенсорная дисгармония. Диссоциация сенсорных расстройств так же, как и в предыдущей подгруппе, отмечалась во всех сферах: зрительной, слуховой, обонятельной и тактильной и внутри каждой из них. Однако для данной подгруппы была более характерна так называемая сенсорная доминантность, которая проявлялась в фокусировке на стимулах в определенной модальности, к примеру, предпочтение зрительных стимулов слуховым. Так, больные закрывали уши руками при общении со взрослыми или сверстниками, но с любопытством ощупывали собеседника, рассматривали детали его одежды, особенно часы, пуговицы, очки. Также, отмечалась чрезмерная избирательность («overselectivity») внимания: игнорирование целого объекта при увлеченности деталями [Мамайчук И.И. 2014]. В ответ на избыток внешних раздражителей

возникла гиперестезия. Так, при нахождении в новом месте, (особенно людном, шумном, в т.ч. в большой группе детей), больные легко раздражались, становились протестными, плаксивыми. Закрывали уши руками, отворачивались, зажмуривались, прятали лицо. Пациенты тянули родителей к выходу, не реагировали на уговоры, были крайне настойчивы в повторении своих требований, не учитывали окружающую ситуацию, реакцию родителей и посторонних. При возвращении в комфортную для них среду сразу же успокаивались, вновь «уходили в себя». Постепенно поведение становилось стереотипным, предсказуемым.

На фоне ключевых проявлений аутизма у больных отмечались продуктивные кататонические симптомы, с опорой на которые и определяли состояние как «психотическое». Больные становились неусидчивыми, импульсивными, постоянно находились в хаотичном движении, залезали на высокие предметы, спинки диванов, подоконники, висели на одной руке, крутились вокруг собственной оси. Наряду с этим отмечалось повышение тонуса мышц как плечевого пояса, так и икроножных: при ходьбе больные привставали на мыски, поджимали пальцы ног, сжимали кулаки и сгибали руки в предплечьях. Кататонические нарушения выражались в форме манерности, диспластичности, вычурности движений, постукиваний по поверхности пальцами или ладонями, прищуривания глаз, рассматривание предметов сквозь пальцы, надавливания на глазные яблоки, перебирания пальцами у лица, носили стереотипный характер. Оценка по Шкале кататонии (BF CRS) в приступе у данной подгруппы варьировала от 15 до 24 баллов, что соответствовало «тяжелой» кататонии. На фоне кататонии останавливалось развитие речи. Отмечались трудности в усвоении и замена целенаправленных моторных навыков (удерживание ложки, питье из чашки, одевание).

Продолжительность манифестного состояния составляла 1,5-2,5 года. Приблизительно к третьему году жизни моторные стереотипии возникали только при эмоциональном напряжении. Игровая деятельность также приобретала черты стереотипности, сверхценного интереса к отдельным предметам либо явлениям:

пациенты катали машинки, собирали паззлы, Лего, расставляли в ряд игрушки, строили «башни» из кубиков.

На выходе из психотического состояния, к 3-3,5 годам жизни аутистическое поведение видоизменялось, появлялась аффективная неустойчивость с присоединением другой неспецифической симптоматики в виде истероформности, навязчивостей и тревоги. На фоне ослабления кататонической симптоматики (10-13 баллов по BFCRS) на первый план выходили психопатоподобные нарушения, которые проявлялись в форме протестного поведения с истероформными реакциями, агрессии к окружающим, нарушений пищевого поведения, удерживания стула. Агрессия у таких больных была направлена как на окружающих, так и на самих себя. Больные били и кусали матерей, швыряли предметы, игрушки, наступали на ноги окружающим, бились головой об стену, с силой надавливали на глазные яблоки. У больных данной подгруппы отмечалось выраженное нарушение пищевого поведения. Обследуемые выбирали преимущественно мягкую, однородную по консистенции пищу, отказывались от еды, если обнаруживали в порции незнакомые ингредиенты, комочки, большие куски.

Речевое развитие детей из описываемой подгруппы утрачивалось только в активном периоде течения болезни, и возобновлялось по мере затухания кататонии. В 77% (20 чел.) случаях в экспрессивной речи появлялись отдельные слова, в 42% (11 чел.) - фразы с аграмматизмами, неправильным использованием местоимений, речевыми штампами, у трети больных отмечались эхолалии, персеверации, вербигерации. Пассивный словарный запас как правило был значительно шире активного. Больные активно жестикулировали, гримасничали. Пациенты проявляли интерес к обучению, несмотря на трудности удержания внимания, быструю пресыщаемость и сохраняющуюся гиперактивность. При этом отмечалась длительная фиксация на деятельности, представляющей интерес для больного. Крупная моторика оставалась неуклюжей, угловатой.

У пациентов наблюдались выраженные трудности в обслуживании себя в быту, общении, обучении. При купировании психопатоподобных расстройств они

удерживались в детских коллективах, проявляли поверхностный интерес к сверстникам. Сохранялись и развивались эмоции по отношению к близким, были привязаны к ним, отзывались на ласку. Аутизм смягчился до 30-35 баллов по шкале CARS и соответствовал «легкому/умеренному аутизму». По шкале социального функционирования больные соответствовали 50-41 баллам, что соответствовало нарастающему когнитивному дефициту, инфантильности, специфическому выбору интересов, нарушению внимания и его тугоподвижности, эмоциональному уплощению, эгоцентричности, нарушениями эмпатии, стремлению к ограничению круга контактов, отсутствию интереса к другим детям. Пациенты из данной подгруппы имели благоприятный прогноз дальнейшего течения процесса.

Клинический пример.

Больная Д., 4 года, 2013 г.р.

Диагноз: Детский аутизм, кататонический, психопатоподобный синдромы, когнитивный дизонтогенез. F84.02

Жалобы при поступлении: на двигательную расторможенность, нарушение фразовой речи, раздражительность, протестность.

Наследственность манифестными психозами неотягощена.

Линия отца.

Дед, агроном, умер в 68 лет от инсульта. По характеру замкнутый, нелюдимый, немногословный, упрямый. Старался воспитывать сына «в строгости», требовал от него послушания, бил за провинности.

Бабка, бухгалтер, 70 лет. Тревожная, нерешительная, религиозная. Была вдовой, впечатлительной, боялась мужа, старалась во всем ему угодить. Чрезмерно опекала сына, оберегала его от бытовых обязанностей, хлопотала об его устройстве на работу. В последние годы стала раздражительной, плаксивой.

Отец, 45 лет, среднее специальное образование, механик. Работал слесарем, разнорабочим. На одном месте работы удерживался недолго. По характеру малообщительный, равнодушный к окружающим, эгоцентричный, эмоционально

холодный. С детства был несобранным, легко возбудимым, раздражительным. Друзей не имел. После женитьбы жил в семье «как сосед», женой и ребенком не интересовался.

Линия матери.

Дед, инженер, умер в 51 год от онкологии. По характеру был деятельным, энергичным, общительным. Всегда был в хорошем настроении, имел множество знакомых и друзей. Любил мастерить, чинить технику. Эпизодически выпивал, в состоянии опьянения становился раздражительным, вязким, конфликтным.

Бабка, 67 лет, медсестра. Вспыльчивая, своенравная. Любит привлечь к себе внимание. Внучкой интересуется мало, быстро устает от ее присутствия.

Мать, 42 года, высшее педагогическое образование, работает в области торговли, активная, общительная, тревожная. Долго лечилась от бесплодия, сильно хотела забеременеть. После рождения дочери стала чрезвычайно тревожной, мнительной, ночью со страхом прислушивалась, дышит ли ребенок, часто вызывала врача. К назначениям относилась с недоверием, перепроверяла у других специалистов, искала информацию в интернете.

Родилась от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на протяжении всей беременности, физиологических родов в срок. Закричала сразу. Вес при рождении 3400 гр, рост 55 см, по Апгар 8/8 баллов. В первый день жизни выявлены кефалогематома в левой теменной области, наклон головы к правому плечу, варусная установка стопы. Наблюдалась неврологом, получала массаж, выправился наклон головы, рассосалась гематома. На грудном вскармливании до 1 года 2 мес, введение прикорма прошло без особенностей. Росла беспокойной, требовала долгих укачиваний, засыпала на руках у матери, или в коляске во время прогулок, спала чутко («сон волка»). Моторное развитие по возрасту: голову держала с 2 мес, сидела с 6 мес, пошла в 1 год с опорой на мыски. До года активно гулила, лепетала, произносила 1-2 слова. К 1,5 годам стала отрешенной, перестала откликаться на свое имя, поддерживать визуальный контакт. Приостановилась в развитии речи (словарный запас не пополнялся). Стала неусидчивой, дома залезала на высокие предметы, подоконники, прыгала оттуда,

не ощущала страха. Появился атетоз в пальцах. С 2-х лет стала посещать ДДУ, адаптировалась хорошо, с матерью рассталась спокойно, охотно шла в группу. Режим сада соблюдала, но категорически отказывалась от совместной деятельности, высказывала протест, занималась только тем, что ей нравилось, в одиночестве. Игрушками не интересовалась, предпочитая неигровые предметы: шуршала бумагой, перебирала пальцами струю воды из-под крана, стучала крышками кастрюль. К индивидуальным занятиям привлекалась ненадолго, быстро утомлялась, не удерживалась на месте. Любила занятия физкультурой и музыкой, но в утренниках не участвовала. К другим детям не тянулась, играла одна среди них, быстро уставала от шума. К 3м годам произносила короткие фразы-штампы из мультфильмов. После 3х лет речь стала более осмысленной: стала отвечать на вопросы, строить аграмматичные фразы, с 4-х лет говорила о себе в первом лице. В речи сохранялись множественные эхолалии, персеверации. В 2 года и 9 мес невролог поставил диагноз «Детский аутизм F84.02», получала лечение ноотропными препаратами, Hydroxyzine, без выраженного эффекта. Усилились поведенческие нарушения: стала более упрямой, своевольной, капризной, протестной, разбрасывала игрушки, кусала мать за руки, хватала за волосы. В декабре 2017 г осмотрена в амбулаторном отделе ФГБНУ НЦПЗ, рекомендована госпитализация по программе «Мать и дитя».

Психический статус: Госпитализирована в клинику вместе с матерью. В отделении освоилась быстро, тянулась к детям, была контактна с мед персоналом. Осмотрена в палате. Выглядела соответственно возрасту, одета и причесана аккуратно. На месте не удерживалась, была гипердинамичной: бегала по палате, залезала на кресло, подоконник, садилась к матери на колени, при ходьбе периодически опиралась на мыски. Движения резкие, порывистые. Демонстративна. Упряма, настойчива в своих желаниях, старалась привлечь к себе внимание, падала на пол, громко кричала. Отмечались гримасы, легкий атетоз в пальцах рук. Визуальный контакт поддерживала не всегда, осматривала окружающих периферическим зрением, скосив глаза влево. Многоречива, обращалась с множеством вопросов к матери, либо говорила сама с собой. Речь

фразовая, аграмматичная, проговаривала заученные стишки, фантазировала, играла сама с собой, манипулировала игрушками. Игра носила сюжетно-ролевой характер. Аппетит избирательный, сон не нарушен.

Выраженность аутизма по рейтинговой шкале CARS- 31 балл, выраженность кататонии по шкале BFCCRS – 13 баллов.

На фоне психофармакотерапии постепенно стабилизировался фон настроения, стала спокойней, подчинялась требованиям, речь приобрела более осознанный характер, появились вопросы об окружающем мире. В значительной степени редуцировались кататонические симптомы в виде ходьбы на мысках, взмахов руками. Начала лучше привлекаться к занятиям, дольше удерживать внимание. К выписке сохраняется повышенная двигательная активность, эпизоды протестного поведения, настойчивость в своих желаниях, трудности в социализации в среде сверстников.

Соматическое состояние (конс. педиатра): правильного астенического телосложения, удовлетворительного питания, рост 112 см, вес 16 кг. Кожные покровы сухие, чистые. Язык чистый, розовый, симметричный. Видимые слизистые чистые. Подчелюстные лимфатические узлы подвижные, безболезненные, не увеличены. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца звучные, АД 100/65 мм рт.ст., пульс 86 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание без затруднений. Стул регулярный. Заключение: физическое развитие среднее, данных за острую соматическую патологию нет.

Неврологическое состояние (конс. невролога): Сознание ясное, зрачки OD=OS, реакция на свет сохранена. Лицо симметричное, глотание не нарушено, язык по средней линии. Сухожильные рефлексy средней живости D=S. Чувствительность не нарушена. Парезов и параличей нет. Знаков очагового поражения ЦНС не выявлено. Заключение: задержка психоречевого развития в структуре основного заболевания.

Заключение психолога: на первый план при обследовании выступают признаки неравномерного развития интеллектуальной сферы, снижение познавательной активности, нарушение рациональной мотивации и

произвольной регуляции деятельности, недостаток контроля произвольного внимания.

Данные ЭЭГ: в ЭЭГ выявляются регуляторные нарушения в виде поличастотного характера альфа-ритма с доминированием низкочастотного компонента 7-8 Гц, довольно выраженного сенсомоторного ритма, достоверно повышенного уровня бета-активности в лобных отделах коры. Типичной эпилептической активности в данном исследовании не зарегистрировано.

Данные Нейро-иммуно-теста:

- лейкоцитарная эластаза- 239,8 нмоль/мин*мл (↑),
- альфа-1 антитрипсин- 42,8 ИЕ/мл (↑),
- аутоантитела к белку S100B– 0,77 ед.опт.пл.(N),
- аутоантитела к основному белку миелина – 0,77 ед.опт.пл.(N)

Лечение: Trifluoperazine 2,5 мг/сут, Aripiprazole 5 мг/сут, Chlorpromazine 12,5 мг на ночь, Carbamazepine 100 мг/сут, Periciazine 2 мг/сут, Viperidene 1 мг/сут.

Анализ случая: Психический статус на момент поступления определялся кататоническими симптомами в виде импульсивности, негативизма, тонического напряжения икроножных мышц, атетозоподобных движений в пальцах рук, манерности, психопатоподобными нарушениями в виде протестного поведения, агрессии к матери, истероформных реакций, задержкой психоречевого развития с недостаточным пониманием обращенной речи и ограниченной собственной речью, аутистическими феноменами в виде отсутствия зрительного контакта, феноменов псевдоглухоты и псевдослепоты, аутистическим поведением. Психическое развитие диссоциированное.

Наследственность манифестными формами психозов не отягощена. Ранний анамнез отягощен последствиями раннего перинатального поражения ЦНС. Психомоторное и эмоциональное развитие до 1 года было своевременным и гармоничным.

Исходя из данных анамнеза, заболевание развилось аутохтонно после 1 года, когда появилось отрешенность,росло кататоническое возбуждение с

остановкой в развитии речи. На высоте состояния выраженность аутизма достигала 40-42 баллов по шкале CARS («тяжелый аутизм»). Выраженность кататонической симптоматики на момент разгара заболевания можно оценить в пределах 25-30 баллов по шкале BFCRS («тяжелая кататония»). На фоне ослабления кататонии к 2 годам появилась эхо-речь, к 3-м годам речь приобрела коммуникативный характер, вместе с тем усилились психопатоподобные нарушения в виде протестности, истероформных реакций, агрессии при отказе получить желаемое. На фоне психофармакотерапии и проведения занятий с логопедом, психологом улучшилась речь, уменьшилась выраженность кататонического возбуждения, выровнялся фон настроения, сгладилась психопатоподобная симптоматика. Аутизм смягчился до 30-31 балла («легкий/умеренный» аутизм), кататония до 15-20 баллов. По шкале социального функционирования больная соответствует промежутку от 50 до 41 балла, что соответствовало нарастающему когнитивному дефициту, инфантильности, специфическому выбору интересов, нарушению внимания и его тугоподвижности, эмоциональному уплощению, эгоцентричности, нарушениями эмпатии, стремлению к ограничению круга контактов, отсутствию интереса к другим детям. Пациенты из данной подгруппы имели благоприятный прогноз дальнейшего течения процесса.

Глава 4. Клинико-катамнестическая характеристика шизофрении у детей.

В МКБ-10 «детская форма» шизофрении не выделена в отдельный раздел. Ее диагностика основывается на кодах шизофрении, характерной для взрослых. Число больных шизофренией сохраняется постоянным в детской популяции и требует ранней диагностики этого состояния.

На основании данных анамнеза, клинического и катамнестического наблюдения в данной группе больных было выявлено две подгруппы: больные приступообразно-прогредиентной шизофренией с полиморфной симптоматикой (1 подгруппа) и больные непрерывной злокачественной шизофренией (2 подгруппа). Для всех больных шизофренией у детей была характерна фрагментарность продуктивной и негативной симптоматики; незрелость, незавершенность или отсутствие галлюцинаторных, бредовых нарушений в раннем возрасте; «нажитой» аутизм, эмоциональное снижение, нарастающее снижение побуждений к деятельности; раннее формирование когнитивного и олигофреноподобного дефекта.

4.1 Подгруппа больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в детском возрасте.

Течение данной формы неравномерное с обострением в периоды возрастных кризов. На первый план вне приступа выступают невротические и аффективные расстройства. Характерны частые смены настроения, неясная тревога, недоверчивость, страхи, параноидные включения.

В семейном анамнезе у больных данной подгруппы верифицированная психическая патология у родственников первой и второй степени родства отмечалась в 66% (n=6). Ярко выраженные черты характера в виде чрезмерной замкнутости, чудаковатости, фанатичной религиозности, подозрительности встречались в 88% (n=8) и преобладали у отцов больных.

Перинатальный анамнез был отягощен у всех больных из данной группы. Наиболее часто отмечалась угроза прерывания беременности (n=5, 55%), гестоз

(n=4, 44%), токсикоз (n=3, 33%), прием антибиотиков, ОРВИ, хроническая гипоксия плода – в 11% случаев (n=1).

У 4-х матерей обследуемых (44%) беременность заканчивалась кесаревым сечением, в 2-х случаях – по экстренным показаниям в связи со слабостью родовой деятельности и гипоксией плода. Трое детей родились недоношенными, у 8-ми (88%) отмечались явления перинатальной энцефалопатии, дети с рождения находились под наблюдением невролога, получали ноотропную и дегидратационную терапию. Тем не менее, сроки моторного развития, как и в предыдущей подгруппе, соответствовали норме.

Больше половины детей данной подгруппы (n=5, 55%) развивались по типу аутистического дизонтогенеза: до года не вызывали неудобства, были необычно спокойными, вяло реагировали на окружающее, много спали, редко улыбались, гулили. Мать, как правило выделяли, однако могли подолгу тихо лежать, рассматривая свои пальцы, либо игрушки над кроваткой.

Манифестация заболевания приходилось на возраст от 1 до 3 лет, когда аутохтонно (n=8, 88%) в течение 1-2 мес развивался непродолжительный, до 1 года, полиморфный приступ с ведущей кататонической симптоматикой, как гипо-, так и гиперкинетического типа, с приостановкой в развитии речи. Кататонические нарушения исчерпывались чередованием двигательного возбуждения, реже – ступора, с повышением мышечного тонуса конечностей, гримасами, негативизмом и импульсивностью. По шкале кататонии больные оценивались в 27-30 баллов (тяжелая кататония). К 3-4 годам на фоне ослабления кататонии у больных начинала развиваться фразовая речь, с неправильным использованием местоимений, аграмматизмами. Психопатоподобные нарушения проявлялись в форме аутоагрессии, пищевого поведения. Наряду с этим имелись неврозоподобные расстройства: тревожно-фобические, наиболее ярко были выражены различные страхи: темноты, одиночества, собак, машин, роботов, шумов электроприборов. Обсессивные синдромы были представлены тикозными расстройствами, ритуалами, навязчивыми опасениями, носивших характер сверхценных увлечений, к стереотипным играм, перевоплощениям в образы

героев. Аффективные расстройства выражались в виде колебаний настроения, раздражительности. Все обследуемые посещали детские дошкольные учреждения. К общению с ровесниками не стремились, не понимали сути игры, подвергались насмешкам со стороны других детей, не могли постоять за себя. Их речь зачастую носила витиеватый, «заумный» характер. Больные, большей частью, поступали в общеобразовательные школы, были подготовлены к обучению. Однако в коллективе не адаптировались: были неусидчивыми, перемещались по классу во время урока, не соблюдали распорядок дня. Материал школьной программы усваивали с трудом, внимание было неустойчивым, мышление – разлаженным, диссоциированным. В связи с чем пациенты переводились на индивидуальное или домашнее обучение.

Обострение состояния преимущественно приходилось на кризовые периоды развития ребенка: 6-7 лет и 11-13 лет, когда на фоне терапевтических ремиссий с мягкими гиперкинетическими проявлениями развивались последующие полиморфные психотические приступы. Структуру приступов определяли проявления «малой» кататонии, галлюцинаторные, галлюцинаторно-бредовые и аффективные нарушения. Нарастали проявления аутизма, больные были недоступны в отношении своих переживаний, часто плакали без видимой причины, отказывались от занятий, прогулок, развлечений. Нарушался сон и аппетит. Временами отмечались «замирания» на одном месте, оживлялись гримасы, атетозоподобные движения в пальцах рук, яктация, зажмуривание глаз. В дальнейшем к состоянию присоединялись обманы восприятия. В вечернее и ночное время больные становились беспокойными, отказывались ложиться спать в темной комнате. Жаловались родным, что в комнате присутствует посторонний, заглядывает в окна, смотрит из темноты, слышен звук его шагов. Отмечали, что привычные предметы обстановки «кажутся притаившимися чудовищами», узоры на обоях «двигаются». Появление вербальных псевдогаллюцинаций сопровождалось двигательным возбуждением с негативизмом, легко возникающей агрессией на запреты окружающих. Больные сообщали, что «голос в голове приказывает бить посуду», «ударить маму». У части больных

отмечались несистематизированные бредовые идеи (мать «чужая», «колдунья», окружающие «плохо обо мне думают», пища «отравлена»). У трети обследуемых в обострениях отмечался частичный регресс навыков, с потерей контроля над дефекацией и мочеиспусканием.

На фоне лечения больные становились доступнее в переживаниях, однако о своем состоянии сообщали неохотно, описывали обманы восприятия отрывочно, после длительной беседы, или спонтанно, мимоходом. Продуктивные расстройства, несмотря на проводимую психофармакотерапию, редуцировались не полностью, по мере течения болезни становились все более грубыми. Больные становились менее привязанными к близким, особенно к людям старшего возраста, на которых зачастую вымещали свою агрессию. Углублялись негативные проявления в форме эмоциональной холодности, мотивационного и волевого дефицита, инфантилизма. Утраченные навыки в период приступов восстанавливались частично.

По шкале социального функционирования больные соответствовали промежутку от 40 до 16 баллов, что выражалось нарастающими когнитивными нарушениями, выраженным инфантилизмом, бедностью и поверхностностью увлечений, быстрой пресыщаемостью учебными нагрузками и формированием астении, трудностью социализации и установления привязанностей, эмоциональной сглаженностью, недостаточной сформированностью навыков самообслуживания. Больные могли проявлять агрессию к окружающим или аутоагрессию как реакцию на отказ получить желаемое.

Пациенты из данной подгруппы имели неблагоприятный прогноз дальнейшего течения процесса, в клинической картине описанных состояний нарастали негативные изменения.

По шкале кататонии больные данной подгруппы оценивались от 11 до 30 баллов, что соответствует «умеренно выраженной» кататонии.

По шкале PANSS позитивная симптоматика оценивалась от 22 до 32 баллов, негативные изменения от 22 баллов и выше, общий балл находился в промежутке от 78 до 140 баллов, что свидетельствует о тяжести состояния.

Клинический пример.**Больная Х., 8 лет****Диагноз:** Шизофрения, приступообразно-прогредиентная, галлюцинаторный, кататонический, психопатоподобный синдромы. F20.8063**Жалобы при поступлении:** на двигательную и сексуальную расторможенность, агрессивное поведение, стереотипные движения, тики, вокализмы, трудности в обучении.

Наследственность манифестными психозами не отягощена.

Линия отца.

Дед, 67 лет, химик. По характеру спокойный, рассудительный. Хорошо вел хозяйство, был практичным, расчетливым. Любил детей и охотно помогал жене. В последние годы стал упрямым, раздражительным, подозрительным.

Бабка, 66 лет, техник-лаборант. По характеру очень сдержанная, замкнутая, аккуратная, обязательная. Сложно сходилась с людьми, на работе ценилась за исполнительность, но держалась особняком. В семье поддерживала строгий распорядок дня, вела хозяйство, воспитывала детей.

Отец, 34 года, программист. По характеру малообщительный, тревожный, робкий. Увлечен своей специальностью, намерен достичь карьерных высот. Считает, что его обязанности – обеспечить семью. Дочерью интересуется мало, формально, не считает ее больной.

Линия матери.

Дед, 59 лет, стоматолог. Вспыльчивый, импульсивный, активный. Временами переживает периоды «дурного настроения», во время которых легко раздражается по любому поводу, кричит, швыряет вещи.

Бабка, 60 лет, педагог. Мягкая, спокойная, уравновешенная.

Мать, 35 лет. Экономист. Активная, энергичная, эмоциональная, вместе с тем, поверхностная, легкомысленная. Любит проводить время в компании,

привлекать внимание мужчин, периодически выпивает. К болезни дочери относится без должной критики, считает, что она «перерастет».

Родилась от 1й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, находилась на стационарном лечении, самостоятельных срочных родов с выдавливанием плода, при рождении вес 3350 гр, рост 51 см, Апгар 8/9 баллов. К груди приложена на первые сутки, на грудном вскармливании до 1 года. С 3 мес держала голову, гулила. На врачебном осмотре в 3 мес обнаружено сходящееся косоглазие, нистагм, поставлен диагноз: «Церебральная ишемия, гипертензионный синдром», назначено лечение актовегином, мексидолом, витамином В6, массаж. Развитие с задержкой: сидела с 7,5 мес, стояла без опоры с 11 мес, пошла в 1 год 4 мес на полную стопу. С раннего возраста отмечались раскачивания, перетаптывания на одном месте. После того, как начала ходить, стала двигательно беспокойной, кружилась на одном месте, отмечались потряхивания кистями рук. Не всегда откликалась на обращенную к ней речь, отмечались «замирания» на одном месте. Собственная речь в виде отдельных слов – с 1 года, с 1,2-1,3 лет внезапно замолчала, с 2,6 лет стала произносить аграмматичные, нечеткие фразы, занималась с логопедом. С раннего возраста отмечались множественные страхи: громких звуков, машин, воды, собак, темноты. Не всегда чувствовала боль от ушиба, однако не переносила жесткой ткани, швов на одежде. Наблюдалась неврологом с диагнозом: «Синдром пирамидной недостаточности», получала курсовое лечение ноотропными препаратами. В 2 г 2 мес осмотрена психиатром, диагноз: «ЗРР», посещала коррекционный ДС, адаптировалась не сразу, с трудом удерживалась на одном месте, с детьми не контактировала, предпочитала общество взрослых, не играла в сюжетные игры, раскидывала игрушки. В 5 лет впервые осмотрена психиатром, диагнозом: «СДВГ», получала ноотропную терапию, без выраженной динамики. Данный диагноз часто ставился и снимался. В 6 лет после перенесенной инфекции и госпитализации в стационар, стала возбужденной, агрессивной, раскидывала и ломала вещи, била посуду, не давала дотронуться до головы, заплести волосы, появились гримасы, усилились раскачивания на одном месте,

тики. Была вновь осмотрена психиатром, получала Carbamazepine, Risperidone с минимальным положительным эффектом. С 7 лет пошла в школу, занималась индивидуально, на месте практически не удерживалась, учебой не интересовалась. В декабре 2018 года обратились в ФГБНУ НЦПЗ, рекомендовано стационарное лечение в 7 детском отделении, на время сбора анализов назначены Chlorpromazine, Valproic acid, на фоне приема которых стала спокойнее, значительно редуцировалась агрессия. В марте 2019 г после перенесенного ОРВИ появились навязчивые покашливания. 19.03.2019 поступила на обследование и лечение в 7 отделение НЦПЗ.

Психическое состояние при поступлении и в динамике:

Госпитализирована впервые, с матерью рассталась спокойно. В отделении быстро освоилась. Двигательно расторможена, на месте не удерживается, бегаёт по палате, трясёт руками. Отмечается сходящееся косоглазие слева. Теревит руками уши, края одежды. Во время осмотра отмечаются навязчивые покашливания. Выражение лица веселое, периодически отмечаются гримасы. Негативистична, отворачивается, уходит из-под наблюдения. В беседе не заинтересована, отвечает не всегда в плане заданного, временами отставлено, не всегда понимает суть вопроса. Внимание крайне неустойчивое, легко отвлекается на посторонние раздражители. Собственная речь представлена короткими фразами, словарный запас бедный. Продуктивному контакту малодоступна. Стремится к детям, агрессии не проявляет. Нахождением в больнице не тяготится, сообщает, что ей здесь все нравится. Сон не нарушен. Аппетит избирательный.

На фоне терапии состояние с небольшой положительной динамикой: стала спокойнее, уменьшилось двигательное возбуждение, негативизм и выраженность стереотипий, стала лучше откликаться на обращенную речь. Стала доступнее в переживаниях, рассказала, что слышит в голове голос мальчика, который запрещает ей есть, требует бить посуду, кидать тарелки. К выписке настроение ближе к ровному, более усидчива, спокойна. Значительно уменьшилась выраженность галлюцинаторных обманов. Сон не нарушен, аппетит избирательный. Сохраняется быстрая истощаемость, трудность концентрации

внимания, отсутствие интересов к какой-либо деятельности, снижение успеваемости, эгоцентризм, сглаженность эмоциональных реакций.

Соматическое состояние (по конс. педиатра): правильного телосложения, удовлетворительного питания, рост 133 см, вес 33 кг. Кожные покровы сухие, высыпаний инфекционного характера нет. Язык чистый, розовый, симметричный. Видимые слизистые чистые. Подчелюстные лимфатические узлы 0,5 см, подвижные, безболезненные, не увеличены. Носовое дыхание не затруднено. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. АД 110/65 мм. рт. ст. PS 96 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание без затруднений. Стул оформленный, регулярный. Аллергологический анамнез: спокойный. Заключение: физическое развитие среднее, гармоничное. Нарушение осанки. Данных за острую соматическую патологию нет.

Неврологическое состояние (по конс невролога): Сознание ясное, зрачки OD=OS, реакция на свет сохранена. Лицо симметричное, глотание не нарушено, язык по средней линии. Сходящееся косоглазие, больше слева. Дислалия. Сухожильные рефлексы средней живости D=S. Мышечный тонус снижен. Чувствительность не нарушена. Парезов и параличей нет. Знаков очагового поражения ЦНС не выявлено. Заключение: Рассеянная неврологическая микросимптоматика резидуального характера. Когнитивный дефицит.

Данные ЭЭГ: альфа-ритм по частоте в границах возрастной нормы, амплитуда и индекс снижены. Выявляются диффузные нарушения по органическому типу и ЭЭГ-признаки дисциркуляторных нарушений в БПА. Типичной эпи-активности не зарегистрировано.

Заключение психолога: на первый план выступают признаки когнитивного дефицита у ребенка с выраженной рассогласованностью мыслительной деятельности, со своеобразием формирования эмоционально-личностной и мотивационно-волевой сфер, с нарушением внимания.

Лечение: Chlorprothixene 25-12.5-0/25 мг, Valproic acid 150-0-150 мг, Sol Periciazine 3-3-3 мг, Viperidene 3-2-3 мг, Haloperidole 1,5-1,5-1,5 мг

Анализ случая: Психический статус на момент поступления определяется гипердинамией с импульсивностью, негативизмом, стереотипными движениями, а также галлюцинаторно-бредовыми нарушениями в виде слуховых псевдогаллюцинаций, бредового поведения, проявляющегося в нелепых агрессивных поступках. До введения психофармакотерапии больная оставалась недоступной в переживаниях. На фоне лечения по мере частичного редуцирования продуктивной симптоматики, проявлялись негативные нарушения в виде эмоциональной уплощенности, холодности к близким, когнитивного дефицита. Наследственность манифестными психозами не отягощена. Раннее развитие протекало на фоне резидуального органического поражения головного мозга перинатального генеза. Исходя из данных анамнеза, манифестация заболевания в 1 год 4 мес, когда аутохтонно развился кататонический приступ с остановкой в развитии речи и аутистикоподобными нарушениями. К 2,5 годам, на фоне ослабления кататонии, сохранялись тревожно-фобические нарушения в виде множественных страхов. В 6 лет на фоне стресса перенесла развернутый полиморфный психотический приступ с кататонической, галлюцинаторно-бредовой, психопатоподобной симптоматикой. На фоне лечения состояние оставалось нестабильным. Вне обострения обнаруживалась выраженная негативная симптоматика с тенденцией к нарастанию эмоционально-волевого и когнитивного дефекта. Кататоническая симптоматика в приступе до 26 баллов по шкале BFCRS, что соответствует умеренной кататонии, на фоне терапии смягчалась до 18 баллов. По шкале PANSS на фоне терапии позитивная симптоматика оценивалась в 30 баллов, негативная симптоматика составляла 32 балла, общий балл по шкале PANSS– 118, что свидетельствует о нарастании негативных нарушений.

Учитывая данные анамнеза, патопсихологического, нейрофизиологического обследования, нейро-иммуно-теста, социальный прогноз неблагоприятный, в пределах 40-31 баллов по шкале PSP.

4.2 Подгруппа больных злокачественной шизофренией в детском возрасте.

При злокачественной непрерывнотекущей шизофрении у детей в инициальном периоде отмечается отчуждение от близких, апатия, снижение познавательной активности, колебания настроения с дисфорическим компонентом. Клиническая картина первых приступов исчерпывается кататоническими и регрессивными проявлениями, с преобладанием двигательного возбуждения (34 чел., 89%), реже наблюдается ступор (4 чел., 11%). К ярким проявлением данного заболевания является быстрое формирование негативных изменений: «нажитого» аутизма, астении (редукции или снижения энергетического потенциала), эмоционального оскудения, регресса речи, моторики, навыков опрятности в манифестном состоянии. Олигофреноподобный дефект формируется в манифестном периоде болезни и не преодолевается в течение жизни («галопирующая шизофрения» по Симсон Т.П. (1948), «ранняя детская шизофрения» по Башиной В.М. (1989))

Семейный анамнез данных больных отличался накоплением психической и неврологической патологии по обеим линиям родства в 92% случаев (n=35). Родители пациентов страдали верифицированной психической патологией в 35% случаев (n=13) (наблюдались в связи с алкоголизмом, паническими атаками, шизофренией), в 95% (n=36) отмечались аномальные личностные особенности: с преобладанием эксплозивности, замкнутости, жесткости у отцов, и повышенной тревожностью, чудаковатостью, холодностью у матерей. В одном из случаев имел место близкородственный брак.

Перинатальный анамнез у данных больных был отягощен в 71% случаев (n=27). Наиболее часто отмечались гестоз (42%, n=16), угроза прерывания на ранних сроках (35%, n=13), острые инфекции у матери (18%, n=7), а также в 14% случаев (n=5) – токсикоз, внутриутробная инфекция, в 2,6% случаев (n=1) – преждевременное созревание плаценты, хроническая гипоксия плода, анемия у матери, прием психофармакотерапии матерью. Беременность в 92% (n=35) случаев заканчивалась естественным родоразрешением, Кесарево сечение было

проведено лишь троим роженицам, и только в одном случае оперативные роды были проведены по экстренным показаниям.

В течение первого года жизни у большинства пациентов из исследуемой группы отмечался аутистический дизонтогенез (94%, n=36). Больные позже начинали держать голову, переворачиваться, чаще начинали прежде ходить, чем сидеть без поддержки. Гулили и лепетали мало. Три четверти пациентов данной подгруппы (n=25, 65%), начиная с рождения, проходили внеплановый осмотр неврологом, получали массаж, курсы ноотропных препаратов. У большинства больных (61%, n=23) первые месяцы жизни отмечалось нарушение ночного и дневного сна, плаксивость, у отдельных детей после долго крика отмечались эпизоды апноэ с потерей сознания, либо рвота. В 88% (n=30) отмечалось раннее прекращение грудного вскармливания (средний возраст перехода на искусственное вскармливание 3-4 мес), во время кормления отмечались обильные срыгивания, вплоть до рвоты «фонтаном». Однако у 3-х детей, напротив, продолжительность грудного вскармливания составляло 2 и более года (максимально до 4 лет).

Манифестация заболевания приходилось на возраст от 10 мес до 3 лет, в среднем, начало процесса можно отнести к возрасту 1,5 лет, что соответствует второму критическому периоду «иммунобиологической реактивности». В 71% случаев (n=27) болезнь развивалась постепенно, без видимой провокации. У 29% (n=11) появление манифестных симптомов сопровождалась предшествующим стрессом (травма, отравление, госпитализация, выход матери из декретного отпуска, фебрильная лихорадка) и характеризовалась быстрым, в течение нескольких недель, нарастанием симптоматики.

Заболевание развивалось с нарушениями дневного и ночного сна (вплоть до полной редукции) и возникновения кататонического возбуждения, как гиперкинетического, так и гипокинетического типов. Гиперкинезия выражалась в хаотичном двигательном возбуждении с преходящим напряжением голеностопных мышц («цыпочковая ходьба»), мышц плечевого пояса (тоническое сгибание рук в локтевых суставах и кисти) и жевательной мускулатуры

(бруксизм) и сопровождалась быстрым присоединением двигательных стереотипий (пробежки, прыжки на одном месте, раскачивания, взмахи руками по типу «крыльев», мелкие перебирающие движения в пальцах рук, постукивание по лбу или подбородку, гримасы, щелканье языком, надувание щек), которые вытесняли целенаправленные движения [Симашкова Н.В. 2016]. Гипокинезия у данных пациентов выражалась в вялости, заторможенности, «замираниях» в одной позе, фиксации взгляда в одной точке, нарастании мышечного тонуса с пассивным сопротивлением при попытке сгибания конечностей. Больные с гипокинезией принимали вычурные позы: становились на четвереньки, выгибали спину, сворачивались «клубком», закидывали ноги за голову, отмечалась вялость мускулатуры рук («руки-плети») с множественным закладыванием пальцев. Отмечалось заглатывание воздуха с «надуванием» живота, фиксирование рук в согнутом состоянии, «застывшая» гримаса. Будучи на руках у матери, извивались всем телом, упирались, стремились высвободиться, нередко с причинением ушибов. Родители отмечали появление «звериных», резких, пронзительных или рычащих звуков, которые больные издавали при нарастании возбуждения. Манифестные приступы характеризовались переслоением гипер- и гипокинетической симптоматики, с преобладанием, в большинстве наблюдений, гиперкинезии.

У половины обследуемых в манифестном приступе ($n=17$, 50%) отмечался стойкий, отчетливый регресс приобретенных навыков. Больные переставали пользоваться речью, если она успевала сформироваться до начала болезни. Часть пациентов ($n=6$, 15,6%) утрачивала также моторные навыки, в том числе навык ходьбы (забирались в коляску, на руки, не спускались по лестнице). Утрачивалось жевание, редко отмечались поперхивания, закрывания рта после вливания жидкой еды с ложки. Глотание возникало рефлексивно, при попадании пищи на корень языка. Пациенты переставали удерживать столовые приборы (ложку, вилку, чашку). Утрачивали указательный жест. При сформированных до манифестации навыков опрятности возникал стойкий энурез и энкопрез с непрерывным подтеканием испражнений.

На протяжении манифестного приступа нарастала аутистическая отрешенность от окружающего. Пациенты производили впечатление «недоступных», «погруженных в себя». Обследуемые не откликались на имя, не выполняли просьбы, не поддерживали зрительный контакт, отводили глаза при обращении. Больные теряли познавательный интерес, не реагировали на происходящее вокруг, в том числе опасность. Внимание детей, страдающих шизофренией, занимали стереотипно повторяющиеся явления (пересыпание песка, круп, переливание воды, раскачивание качелей, верчение веревки, повторяющаяся мелодия мультфильма). Игры становились мотонными, разрушительными: больные рвали бумагу, одежду, резким движением раскидывали игрушки, били машинки друг об друга, разбирали и ломали вещи, импульсивно сбрасывали предметы со стола, полок и ниш шкафов.

После 2-2,5-х лет на выходе из состояния присоединялись психопатоподобные и, в трети случаев, тревожно-фобические нарушения. Психопатоподобные нарушения проявлялись в виде агрессии к окружающим и аутоагрессии, пищевом поведении (выраженная, стойкая избирательность в еде, булимические эпизоды, рвота на запах определенной пищи). Больные тяготились одеждой, сбрасывали обувь, постоянно мастурбировали. Отмечались специфические, вычурные ритуалы при мочеиспускании и дефекации (только в угол комнаты, в шкаф, в ванну при купании, на детской площадке), с манипуляциями каловыми массами. Агрессия у данных больных возникла спонтанно, носила brutальный характер. Больные дрались, стремились выдернуть волосы или укусить, сдергивали серьги, очки, зачастую набрасывались со спины на окружающих. Если их пытались остановить, реагировали усилением возбуждения, криком, нападали на взрослого. Ломали и переворачивали мебель, швыряли предметы. Дети били ценные вещи, плевали в лицо, мочились на мебель, дразнили матерей или воспитателей, при этом громко дурашливо смеялись. Аутоагрессивные действия, напротив, возникали на фоне сниженного настроения, но также отличались выраженностью, причинением значительного ущерба больным самому себе. Пациенты сильно и часто бились головой о стены,

столы, сиденья, железные поручни, кусали кисти рук до появления незаживающих повреждений, с силой надавливали на глазные яблоки, пяткой «разбивали» пальцы на второй ступне. Тревожно-фобические нарушения также проявлялись в сочетании со сниженным аффектом на фоне общей тревоги, беспокойства, страха. Несмотря на генерализованную беспредметную тревогу, возникающую в манифестном приступе, которую можно расценивать как эквивалент «бредового настроения» у взрослых, развернутой продуктивной симптоматики у данных больных не выявляется, что с одной стороны может быть обусловлено катастрофичной быстротой развития болезни («галопирующая шизофрения» по Симсон Т.П. (1948)) с формированием грубого олигофреноподобного дефекта в течение 1,5-2 лет с момента обнаружения первых симптомов.

С 4-5х лет, что соответствует третьему критическому периоду «иммунобиологической реактивности», на фоне сохраняющейся кататонии, у половины обследуемых больных появлялась скудная речевая продукция, которая не выполняла коммуникативную функцию, напоминала «словесную крошку» (шизофазию) с большим количеством персевераций, эхололий. Однако в 53% случаев (n=20) больные стойко утрачивали речевую функцию, сохраняя лишь понимание простых бытовых инструкций. Трудности в коммуникации усугублялись наличием выраженного негативизма. Как крупная, так и мелкая моторика утрачивалась в 13% случаев (n=5), в 87% (n=33) формировалась вновь при ослаблении кататонии с особенностями: отмечалась неловкость, неуклюжесть, «шарнирность» при движениях. В поведении пациентов звучала выраженная социальная дезадаптация. Пациенты не стремились к детям, боялись их, либо проявляли выраженную агрессию.

По шкале кататонии больные данной подгруппы оценивались от 35 баллов и выше, что соответствовало «тяжелой кататонии».

По шкале PANSS позитивная симптоматика оценивалась от 16 до 27 баллов, негативные изменения от 35 баллов и выше, общий балл находился в промежутке от 95 до 135, что соответствовало крайней тяжести состояния.

В период динамического наблюдения гиперкинетические кататонические расстройства смягчались на фоне психофармакотерапии, двигательные стереотипии сохранялись на всем протяжении наблюдения. Больные оставались недоступными продуктивному контакту, эмоционально монотонными, отмечалась холодность и агрессия к близким. По шкале социального функционирования состояние больных соответствовало промежутку от 20 баллов и ниже (сильно и очень сильно выраженные нарушения во всех областях (a-d): глубокий когнитивный дефект, отсутствие речевых навыков и реакции на обращение, устранимость от социальных контактов, эмоциональная монотонность, неспособность обслуживать себя самостоятельно, агрессивные целенаправленные поступки, либо хаотичная нецеленаправленная агрессия и аутоагрессия). Дальнейшее течение заболевания отмечалось быстрым нарастанием грубого дефекта личности с регрессом речи, поведения и задержками развития (олигофреноподобный компонент дефекта).

Клинический пример.

Больной К., 6 лет

Диагноз: Шизофрения злокачественная, непрерывнотекущая, кататонно-регрессивный, психопатоподобный синдромы, олигофреноподобный дефект F20.8063

Жалобы при поступлении: на отсутствие речи, агрессию, аутоагрессию, обнажения, несформированность навыков самообслуживания, протестное и стереотипное поведение, избирательность в еде, спонтанную рвоту на запах и вид еды, отсутствие интереса к сверстникам и обучению.

Наследственность отягощена по обеим линиям: дед по л/матери и бабушка по л/отца злоупотребляли алкоголем, дядя по л/отца – шизофрения, отец – завершённый суицид.

Линия отца.

Дед, образование среднее специальное, погиб в 31 год в автокатастрофе.

Бабка, 65 лет, продавец. Вспыльчивая, грубая в общении, циничная. Злоупотребляет алкоголем, пренебрегает гигиеной. С внуками не общается по настоянию невестки.

Дядя, 40 лет, не работает, получает пенсию по инвалидности. Проживает с матерью. Неоднократно стационарировался в психиатрическую больницу в состоянии психомоторного возбуждения.

Отец, военный, умер в 36 лет, выбросившись из окна. Был вспыльчивым, властным, проявлял агрессию к жене и ребенку.

Линия матери.

Дед, 69 лет, слесарь. По характеру замкнутый, подозрительный, нелюдимый. В течение жизни злоупотребляет алкоголем. В состоянии опьянения мог избивать жену и детей.

Бабка, 66 лет, швея. Тревожная, ведомая, тихая, малоинициативная. Охотно верит в колдовство, порчу, народную медицину. Болезнь внука считает «сглазом» недоброжелателей, ходит по целителям.

Мать, 35 лет, педагогическое образование, не работает. Тревожная, вязкая в общении. В отделении подозрительна, напряжена, неохотно и непоследовательно излагает анамнестические данные, с недоверием относится к назначению психофармакотерапии, боится, что она «разрушит ребенку мозг».

Родился от 1й беременности, протекавшей без осложнений, самостоятельных родов в 39 недель. Закричал сразу, вес при рождении 3350 гр, рост 51 см, Апгар 8-9 баллов. К груди приложен на 1е сутки, грудь взял, отмечались обильные срыгивания при кормлении. Первые месяцы жизни был очень спокойным, много спал, вяло реагировал на окружающее. Голову держал с 1 мес, сидел с 6 мес, пошел с 12 мес с опорой на полную стопу. Первые слоги, простые слова в 1 год. Рос «удобным» ребенком, проблем у родителей не вызывал. Был привязан к матери, игрушками интересовался мало, любил рассматривать картинки в книжках. Из дома никогда надолго не отлучался, только к бабке и деду, их квартиру воспринимал как знакомую. В 1 год 2 мес перенес сильное отравление с повышением температуры тела, многократной

рвотой и диарей. Был госпитализирован в инфекционную больницу. На перемену места отреагировал остро, кричал несколько часов, затем стал отрешенным, подавленным, перестал реагировать на окружающее. С этого же времени перестал пользоваться речью, ходить, отзываться на свое имя, стал отказываться от еды, возникала спонтанная рвота. Спустя месяц после выписки из больницы оказался дома, не узнал квартиру, ко всему был безучастен, не реагировал на отца, бабу, деда. Речью не пользовался. Стал бояться унитаза, совершал дефекацию в ванну во время купания. Был избирателен в еде, предпочитал однообразную пищу, мог спонтанно отреагировать на запах или вид еды рвотой, иногда рвота отмечалась сразу после еды. Стал обнажаться, стягивать с себя всю одежду, белье, обувь. Часами сидел в углу, рвал бумагу на клочки. При попытках отобрать бумагу, кричал, плакал, становился агрессивным. Брал с собой на прогулки рулон туалетной бумаги. С 1,5 лет вновь пошел, при ходьбе опирался на мыски. Был осмотрен неврологом, назначен курс ноотропной терапии без выраженного эффекта. К 2 годам стал кружиться, бегал по кругу, взад-вперед, крутил кистями рук, гримасничал, временами «замирал» на одном месте, смотря в одну точку. В 4 года впервые осмотрен психиатром, рекомендована госпитализация в ГБУЗ МО ЦКПБ, получал лечение Alimemazine, Risperidone, Thioridazine с положительным эффектом: уменьшилось возбуждение, поведение стало более целенаправленным. В 5 лет вместе с матерью гостил у родственников, после перелета вновь стал возбужденным, кричал, кусался, никого к себе не подпускал, отмечался энурез. По возвращении домой никого из родственников не узнавал, забился в угол, на контакт не шел, кричал. При попытках его одеть вырывался, кусался, катался по полу, бил мать и отца. Бил себя по ногам, бился головой о стену. Был экстренно госпитализирован в ЦКПБ, где находился на лечении в течение 3х недель, принимал Haloperidole, Chlorprothixene, Viperidene, выписан с улучшением, в привычной обстановке вел себя спокойно, однако по-прежнему не отзывался на имя, при попытке его привлечь, занять – становился агрессивным, капризным. Спустя 2 мес на фоне коррекции терапии, отмены Haloperidole, введении в схему Periciazine состояние резко ухудшилось: стал вновь возбужденным, кричал,

катался по полу, выгибался дугой, отмечалось повышение мышечного тонуса конечностей, со слов матери «руки и ноги были негибкими, деревянными». Никого к себе не подпускал, срывал с себя одежду, забивался в угол, был агрессивен, протестен к любому обращению с ним. Отмечалась задержка мочеиспускания, не мочился сутками. Вновь был госпитализирован по каналу СМП в психиатрический стационар. В последующем еще 4 раза находился на лечении в ПБ, послабление продуктивной симптоматики после выписки длились с интервалами от 3 мес до 6 месяцев. В последнюю госпитализацию получал Clozapine 25 мг/сут, после выписки отмечался повышенный аппетит, постоянно требовал еды, вместе с тем сохранялась рвота на запах и вид пищи. Пищу не жевал, проглатывал кусками. В сентябре 2017 г был планово госпитализирован в ФГБНУ НЦПЗ по программе «Мать и дитя» для обследования, уточнения диагноза и подбора терапии.

Психический статус при поступлении: К беседе привлечь не удалось. Был возбужден, импульсивен, на месте не удерживался, бесцельно ходил кругами по палате или коридору, кружился на одном месте. Походка неловкая, неуклюжая, часто спотыкался, падал. Издавал воющие и визжащие звуки. Гримасничал. Временами «замирал» на одном месте. Речью не пользовался. На обращение реагировал избирательно, откликался только на речь матери. При неудовольствии резко возбуждался, становился агрессивным, кусал и бил мать, бился головой о стены, с силой ударял пальцами ног о пол, стучал себе по ногам. Отмечались резкие колебания настроения в течение дня: от дурашливого до плаксивого. Игрушками и развивающими играми не интересовался, детей в отделении сторонился. Отмечался повышенный аппетит, однако в еде был избирательным, эпизодически отмечались рвоты на запах и вид еды. Сон чуткий. Навыки опрятности не были сформированы, отмечался ночной и дневной энурез, дефекацию совершал в душе.

На фоне терапии уменьшилось возбуждение, выраженность стереотипных действий, стал более спокойным, покладистым, контактным. Выровнялся фон настроения, уменьшились проявления агрессии и аутоагрессии, истероформных

реакций. Отмечалось урежение эпизодов энуреза и рвот. Улучшился ночной сон. Однако сохранялись выраженные когнитивные нарушения, быстрая пресыщаемость деятельностью, эмоциональная холодность, монотонность, отсутствие речи, избирательность в еде.

Соматическое состояние (конс. педиатра): правильного телосложения, повышенного питания, рост 129 см, вес 40 кг. Кожные покровы сухие, чистые. Язык чистый, розовый, симметричный. Видимые слизистые чистые. Подчелюстные лимфатические узлы подвижные, безболезненные, не увеличены. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца звучные, АД 120/80 мм рт.ст., пульс 130 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание без затруднений. Стул регулярный. Заключение: физическое развитие среднее, данных за острую соматическую патологию нет.

Неврологическое состояние (конс. невролога): Сознание ясное, зрачки OD=OS, реакция на свет сохранена. Патологические симптомы орального автоматизма. Лицо симметричное, глотание не нарушено, язык по средней линии. Сухожильные рефлексы средней живости D=S. Чувствительность не нарушена. Мышечный тонус снижен. Парезов и параличей нет. Заключение: задержка психоречевого развития. Гипертензионный синдром.

Заключение психолога: на первый план при обследовании выступает грубое отставание в психическом и интеллектуальном развитии, выраженный негативизм, направленная агрессия. Отмечается стереотипное поведение, протопатические формы реагирования, зависимость от матери, инфантилизм, социальная неприспособленность и неадекватность.

Данные ЭЭГ: в ЭЭГ на фоне диффузных изменений б.э.а. по органическому типу выявляются регуляторные нарушения в виде повышенного уровня тета- и бета-активности в лобно-центральных и теменных отделах. Частота затылочного альфа-ритма соответствует возрасту. Типичной эпиктивности в данном исследовании не зарегистрировано.

Данные Нейро-иммуно-теста:

лейкоцитарная эластаза– 218,2нмоль/мин*мл (N/↑),

альфа-1 антитрипсин– 47,2 ИЕ/мл (↑),

аутоантитела к белку S100B– 1,15 ед.опт.пл. (↑),

аутоантитела к основному белку миелина – 1,06 ед.опт.пл.(↑)

Лечение: Trifluoperazine 5 мг/сут, Chlorpromazine 100 мг/сут, Acid Valproic 450 мг/сут, Clozapine 25 мг/сут, Viperidene 2 мг/сут.

Анализ случая: Психический статус на момент поступления определяется кататонической симптоматикой с чередованием гипо- и гиперкинезии, изменчивым мышечным тонусом, наличием стереотипий, импульсивности, негативизма, психопатоподобными нарушениями в виде протестности, агрессии к близким и окружающим, аутоагрессии, негативными изменениями в виде аспонтанности, эмоциональной монотонности, грубого когнитивного дефекта. Наследственность отягощена по обеим линиям родства. Раннее развитие характеризовалось наличием аутистического дизонтогенеза.

Исходя из данных анамнеза, манифестация состояния с 1 года и 2 мес жизни, когда на фоне психогении, остро, в течение месяца, развился кататонно-регрессивный психоз, основными проявлениями которого явились отказ от использования речи, отсутствие реакции на обращенную речь, выраженное психомоторное возбуждение, сопровождавшееся тоническим напряжением икроножных мышц, двигательными стереотипиями, агрессией к окружающим и аутоагрессией. На фоне лечения состояние остается нестабильным, отмечаются небольшие промежутки послабления кататонии, которые сменяются обострением с клишированной симптоматикой. Кататоническая симптоматика в приступе до 30 баллов по шкале BFCRS, что соответствовало «тяжелой кататонии». На фоне терапии могла смягчаться до 20 баллов («умеренная кататония»). По шкале PANSS на фоне терапии позитивная симптоматика оценивается в 20 баллов, негативная симптоматика в 40 баллов, общий балл по шкале PANSS – 129, что соответствовало быстрому нарастанию негативной симптоматики в первом приступе. Учитывая данные анамнеза, патопсихологического, нейрофизиологического обследования, «нейро-иммуно-теста» социальный прогноз остается крайне неблагоприятным, в пределах 15-6

баллов по шкале PSP (сильно и очень сильно выраженные нарушения во всех областях (a-d): глубокий когнитивный дефект, отсутствие речевых навыков и реакции на обращение, устранимость от социальных контактов, эмоциональная монотонность, неспособность обслуживать себя самостоятельно, агрессивные целенаправленные поступки, либо хаотичная нецеленаправленная агрессия и аутоагрессия).

Глава 5. Результаты исследования с дифференциально-диагностических позиций.

5.1 Клинические аспекты дифференциальной диагностики детского аутизма и шизофрении у детей.

Детский аутизм, возникающий на почве генетически детерминированных нейробиологических особенностей, представляет собой вариант искаженного развития, который имеет тенденцию к компенсации состояния, либо к 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 предполагает наличие патологического генотипа, является динамичным деструктивным процессом, текущим непрерывно либо приступообразно, сопровождающимся нарастанием специфической негативной симптоматики. Доминирующие в клиническом статусе кататонические расстройства являются общими для обеих нозологий (рис. 2)

Рис. №2. Динамика детского аутизма и шизофрении у детей.



Ковалев В.В. допускает определённую возрастную последовательность возникновения психопатологических симптомов, что отражается в клинической этапности развития ребёнка – дизонтогенезе.

В основе нарушений, возникающих при ДА, согласно работам Ковалева В.В., лежат дизонтогенетические механизмы парциальной ретардации и диспропорционального развития, которые обуславливают появление негативно-дизонтогенетических расстройств. Продуктивно-дизонтогенетические нарушения в виде моторных регрессивных расстройств, страхов, мутизма зачастую сопровождают негативно-дизонтогенетические расстройства. Однако они преходящи, временны, склонны к исчезновению по мере созревания ребенка. Данная динамика характерна для непсихотических (непроцессуальных) эволютивных заболеваний, в основе которых лежит нарушение ранних этапов психического развития (по классификации Снежневского А.В.) [Ковалев В.В. 1979; Снежневский А.В. 1983].

Двигательные кататонические нарушения у пациентов с ДА проявляются наиболее ярко и занимают основное место в клинической картине болезни, в связи с чем сенсорные нарушения остаются малозаметными. Специфические сенсорные феномены, характерные для детского аутизма, являются прямым

проявлением процесса асинхронии [Сухарева Г.Е. 1959] в рамках парциального психического дизонтогенеза. У детей с дизонтогенетическим аутизмом развернутая кататоническая стадия может отсутствовать, в этих случаях по мере взросления ребенка происходит замена сенсомоторного синдрома субкататоническим синдромом с аффективными и поведенческими нарушениями в период второго возрастного криза, и который, после третьего возрастного криза, формируется в качестве гипердинамического синдрома.

При шизофрении наблюдается процессуальный психический дизонтогенез, проявляющийся в раннем детском возрасте кататоническим синдромом и обуславливающий в дальнейшем, по мере взросления, расширение диапазона психопатологических синдромов. Рудиментарность продуктивных расстройств при детской шизофрении и трудности в выявлении интеллектуально-мнестического и эмоционального снижения на ранних этапах сменяются, по мере взросления, и характеризуются присоединением отчетливых бредовых, галлюцинаторных и иных продуктивных психопатологических нарушений. Становятся очевидными нарушения мышления.

Неразвернутые продуктивные синдромы в структуре болезни (бред, галлюцинации) эквивалентны таковым в картине заболеваний у взрослых. Для шизофрении детского возраста свойственно быстрое нарастание специфического шизофренического эмоционального-волевого дефекта, раннее формирование олигофреноподобного и, в 9% случаев, достигающие уровня псевдоорганического дефекта. Данные представлены в таблице №2.

Таблица № 2. Клинические аспекты дифференциальной диагностики детского аутизма и шизофрении у детей.

	Дезинтегративный аутизм	Детский психоз	Шизофрения приступообразно -прогредиентная в детском возрасте	Шизофрения злокачественная в детском возрасте
--	-------------------------	----------------	---	--

Кататонический синдром	Манифестация на первом году жизни. Феномен сенсорной диссоциации в сочетании субкататоническими/гипердинамическими нарушениями в активном периоде течения болезни. К 3-4 годам сменяются психопатоподобной и аффективной симптоматикой. Активный период течения болезни 1,5-2 года.	Манифестация в 1,5 года. Кататоническое возбуждение в полиморфном психозе сменяется нажитым гиперкинетическим синдромом с психопатоподобным и проявлениями в ремиссии. Активный период течения болезни 1,5 – 2 года.	Манифестация в кризовых периодах 1,5 и 3х лет. Гипер- и гипокINETическая кататония в приступе, двигательные стереотипии, неврозоподобные нарушения в ремиссии. Продолжительность манифестного психоза от 2,5 до 4 лет. В 6-7, 12-13 лет развернутый полиморфный психотический приступ	Манифестация с 1,5 лет кататонорегрессивным психозом с двигательными стереотипиями на протяжении приступа и терапевтической ремиссии, резидуальной психопатоподобной симптоматикой (агрессией, аутоагрессией)
Бред, галлюцинации, элементы синдрома Кандинского	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют с 4-5 лет в приступах (не менее 1 мес), в ремиссии рудиментарные обманы восприятия, несистематизированный бред отношения, ущерба, отравления	Могут присутствовать
Негативные нарушения	Замедление речевого развития. Легкий аутизм.	Остановка развития речи в приступе, неустойчивое внимание. Легкий/умеренный аутизм	Остановка развития речи или ее утрата в манифестном психозе и неполное восстановление в ремиссии.	Астения, эмоциональное оскудение, разорванность мышления, грубый дефицит внимания, регресс речи, моторики,

			«Речевая окрошка» после второго психотического приступа. Кратковременное внимание. Конкретность, торпидность мышления. Умеренный/тяжелый аутизм	навыков. Крайне тяжелый аутизм.
Когнитивные нарушения	Искаженный тип когнитивного дизонтогенеза	Искаженный или дефицитарный тип когнитивного дизонтогенеза	Дефицитарно-прогредиентный тип когнитивного дизонтогенеза	Регрессивно-дефектирующий тип когнитивного дизонтогенеза
Течение болезни, прогноз	Положительная динамика течения болезни с «практическим выздоровлением» в 30%, переходом в «высокофункциональный» аутизм в 70%. Психотерапия исключительно в активном периоде течения болезни, коррекция эмоциональных или психопатоподобных нарушений в ремиссии. Социальная реабилитация	Положительная динамика течения болезни с «практическим выздоровлением» в 10%, переходом в «высокофункциональный» аутизм в 50%, регрессионным течением в 40% со смягчением аутизма, редкими кратковременными обострениями с тревожно-фобической симптоматикой в стрессовых ситуациях. Психотерапия в активном периоде болезни. Социализация.	Приступообразно-прогредиентное течение. При отсутствии своевременно назначенной психотерапии прогноз неблагоприятный. Частые обострения с полиморфной симптоматикой. Уход, длительная психотерапия, социализация на протяжении жизни.	Прогрессионное непрерывное течение с ранним формированием необратимого олигофреноподобного дефекта. В 50% речь не формируется и не восстанавливается. Повторные обострения в кризовые периоды развития 7, 12 лет с «клишеобразной» кататонической, психопатоподобной симптоматикой. Уход, надзор, психотерапия на протяжении жизни.

Больным, отобраным в рамках двух нозологий, с целью подтверждения гипотезы данной работы, было проведено психометрическое исследование с последующей статистической верификацией.

Полученные усредненные данные по шкалам CARS, BFCRS, PANSS для каждой подгруппы приведены в таблице №3. Пациенты осмотрены при поступлении (в приступе) и в ремиссии через 6 месяцев после выписки.

Таблица №3. Средние баллы по шкалам CARS, BFCRS, PANSS, измеренные в приступе и в ремиссии через 6 мес после выписки.

Подгруппа		CARS (Ме, баллы)	BFCRS (Ме, баллы)	PANSS (Ме, баллы)	
				позит	негат
ДДА, N=19	В приступе	37,0	10,0	9,0	29,0
	В ремиссии	27,0	5,0	7	25,0
ИП, N=43	В приступе	46,0	19,0	9,0	32,0
	В ремиссии	35,0	11,0	7	28,0
ПШ, N=15	Во втором приступе	23,0	22,0	30,0	32,0
	В ремиссии после 2го приступа	23,0	11,0	16,0	36,0
ЗШ, N=38	В приступе	50,0	32,0	17,0	35,0
	В ремиссии	42,0	23,0	16,0	40,0

ДДА – детский дезинтегративный аутизм, ИП – инфантильный психоз, ПШ – приступообразно-прогредиентная шизофрения, ЗШ – злокачественная шизофрения. Различия показателей статистически значимы $p < 0,001$

Кроме того, состояние обследуемых оценивалось в динамике по шкалам BFCRS и PSP перед выпиской из стационара (или по завершению амбулаторного подбора терапии) и через 6 месяцев спустя (таблица №4).

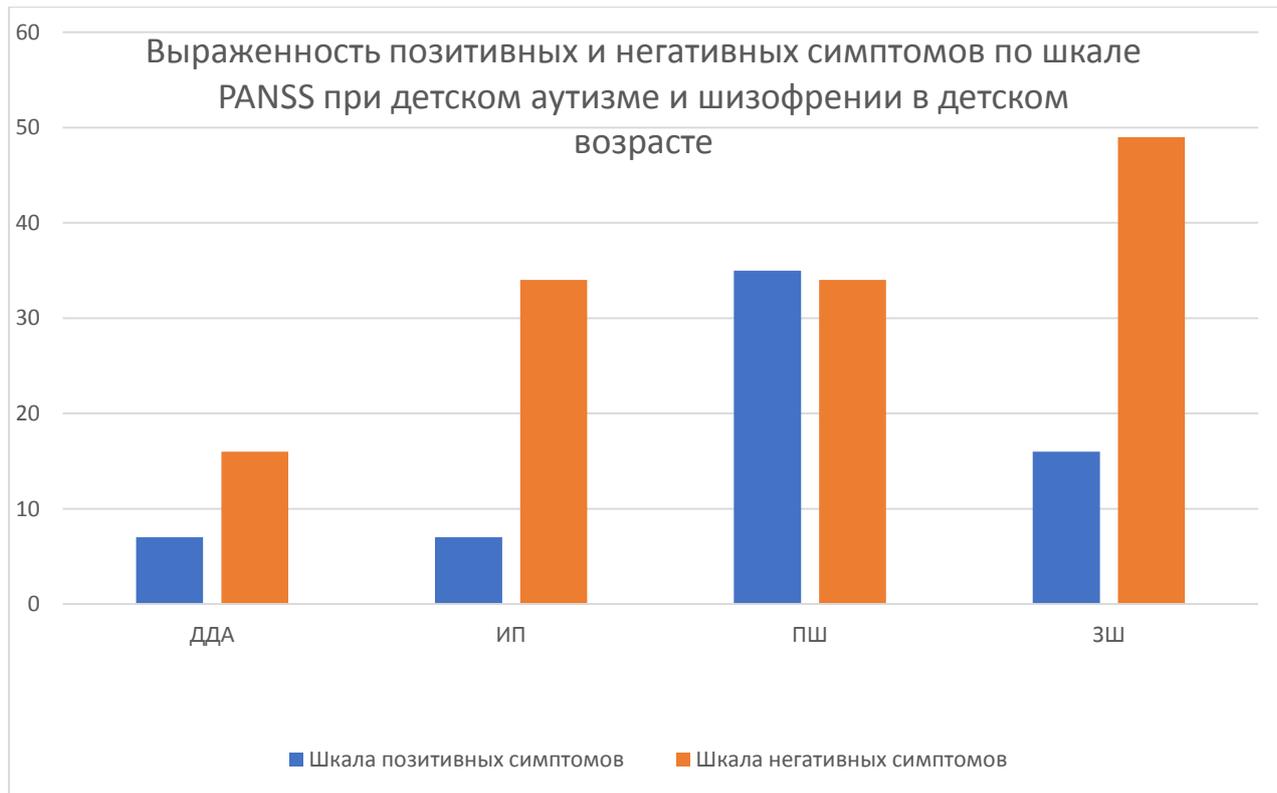
Таблица №4. Средние баллы по шкалам BFCRS и PSP, измеренные перед выпиской из стационара (или по завершению амбулаторного подбора терапии) и в ремиссии через 6 мес после выписки.

Подгруппа	Этапы наблюдения			
	На момент выписки		Через 6 мес	
	BFCRS (Ме, баллы)	PSP (Ме, баллы)	BFCRS (Ме, баллы)	PSP (Ме, баллы)
ДДА, N=19	9,0	45,0	5,0	55,0
ИП, N=43	17,0	25,0	11,0	30,0
ПШ, N=15	16,0	45,0	11,0	35,0
ЗШ, N=38	30,0	20,0	23,0	15,0

ДДА – детский дезинтегративный аутизм, ИП – инфантильный психоз, ПШ – приступообразно-прогредиентная шизофрения, ЗШ – злокачественная шизофрения. Различия показателей статистически значимы $p < 0,001$

Показано, что позитивные расстройства выражены в группе больных шизофренией в детском возрасте (обеих подгруппах), тогда как в группе детского аутизма разница с нормой статистически не значима (рисунок №3).

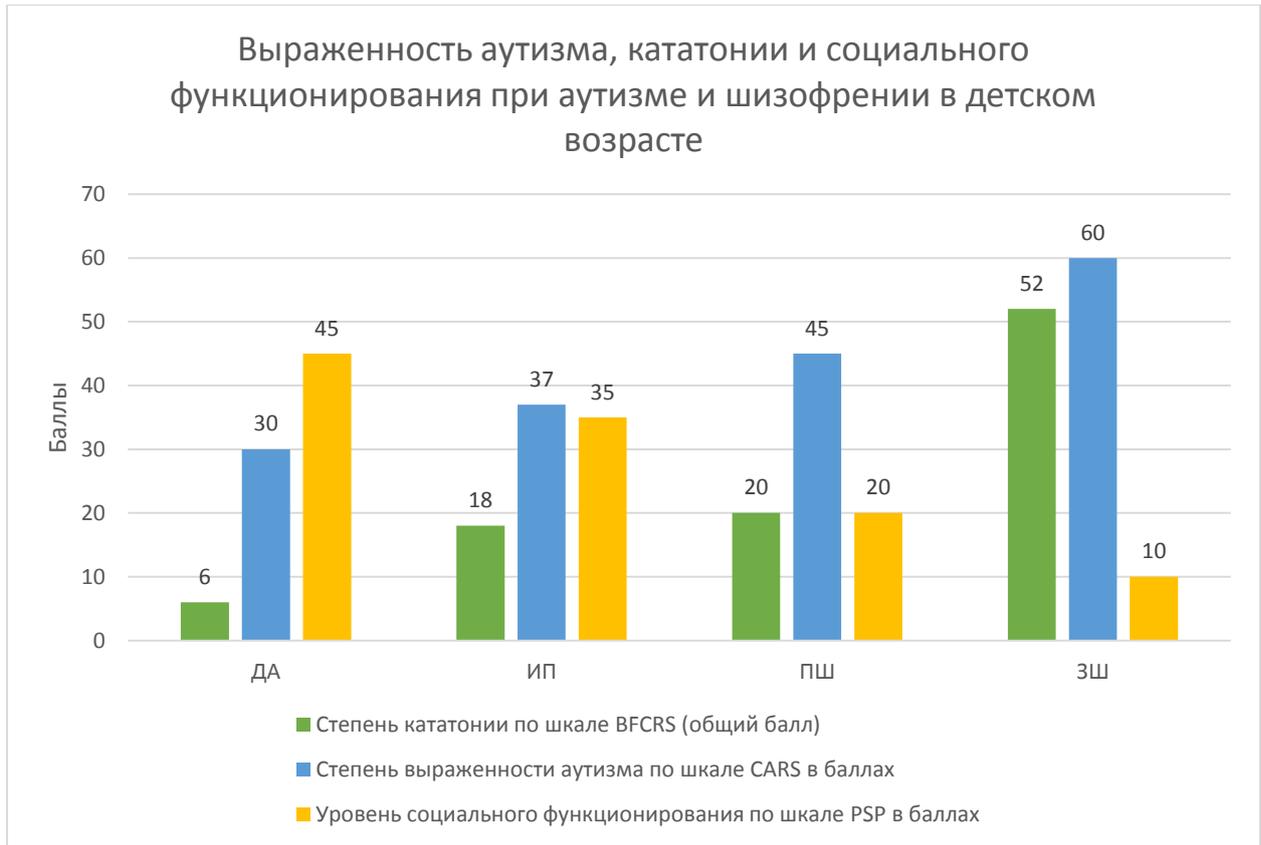
Рисунок №3. Выраженность позитивных и негативных симптомов по шкале PANSS при детском аутизме и шизофрении в детском возрасте.



ДДА – детский дезинтегративный аутизм, ИП – инфантильный психоз, ПШ – приступообразно-прогредиентная шизофрения, ЗШ – злокачественная шизофрения.

Выраженность кататонических расстройств и глубина аутизма среди четырех подгрупп достигает статистического максимума в подгруппе больных злокачественной шизофренией в детском возрасте, тогда как уровень социального функционирования – в подгруппе детского дезинтегративного аутизма (рисунок №4).

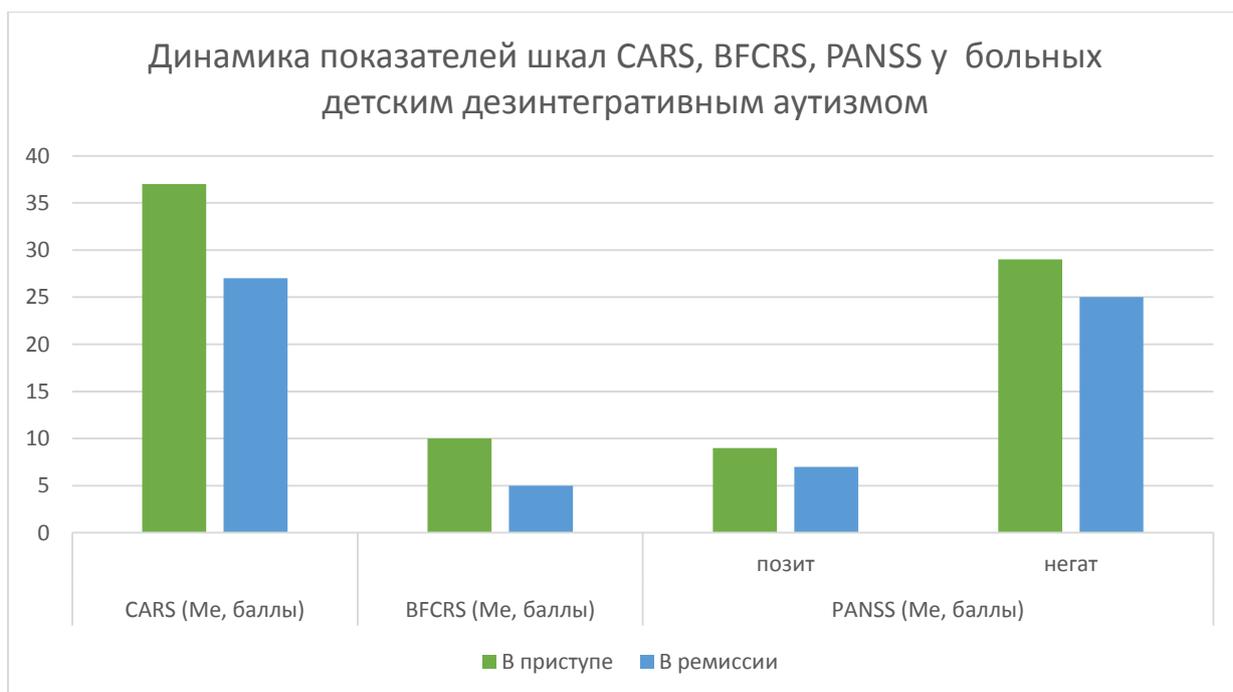
Рисунок №4. Выраженность аутизма, кататонии и социального функционирования при аутизме и шизофрении в детском возрасте.



ДА – дезинтегративный аутизм, ИП – инфантильный психоз, ПШ – приступообразно-прогредиентная шизофрения, ЗШ – злокачественная шизофрения.

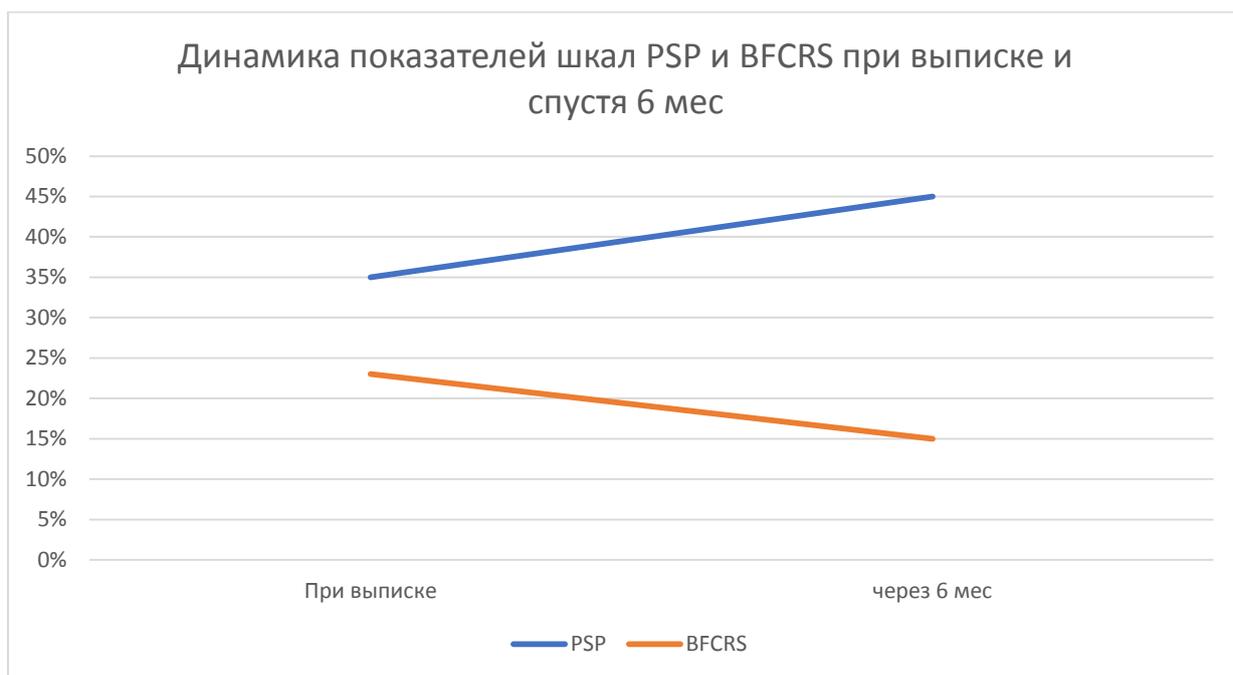
Проведенный анализ показал, что показатели шкал CARS, BFCRS, PANSS у больных детским дезинтегративным аутизмом на фоне проводимой терапии и реабилитационных мероприятий статистически значимо уменьшались, по сравнению с оценкой состояния в приступе, при повторной оценке через 6 мес. ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Полученные результаты приведены на рисунке №5.

Рисунок №5. Динамика показателей шкал CARS, BFCRS, PANSS у больных детским дезинтегративным аутизмом



Кроме того, по данным анализа, показатели шкалы PSP статистически значимо увеличивались, по сравнению с состоянием на момент выписки, при повторной оценке через 6 мес. ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Полученные результаты приведены на рисунке №6.

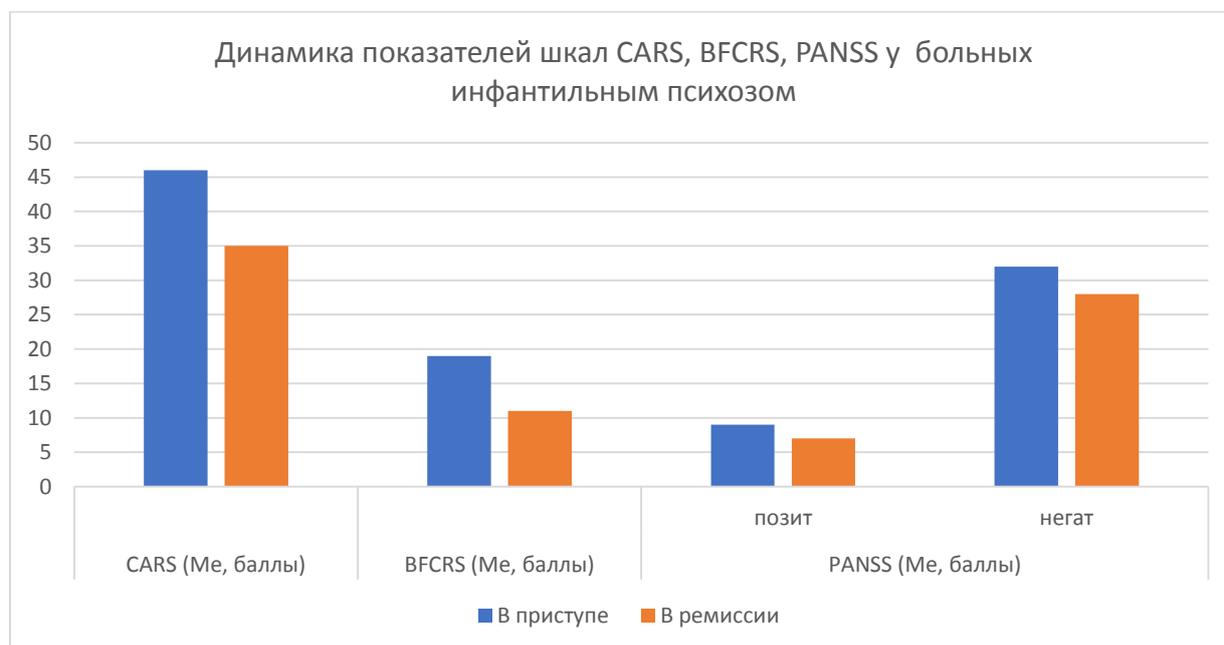
Рисунок №6. Динамика показателей шкал PSP и BFCRS у больных детским дезинтегративным аутизмом при выписке и спустя 6 мес.



Таким образом, было показано, что выраженность аутизма, кататонической симптоматики, позитивных и негативных расстройств, по сравнению с состоянием в приступе, уменьшается при оценке состояния через 6 мес; тогда как социальное функционирование улучшается (в среднем, на 10 баллов по шкале PSP).

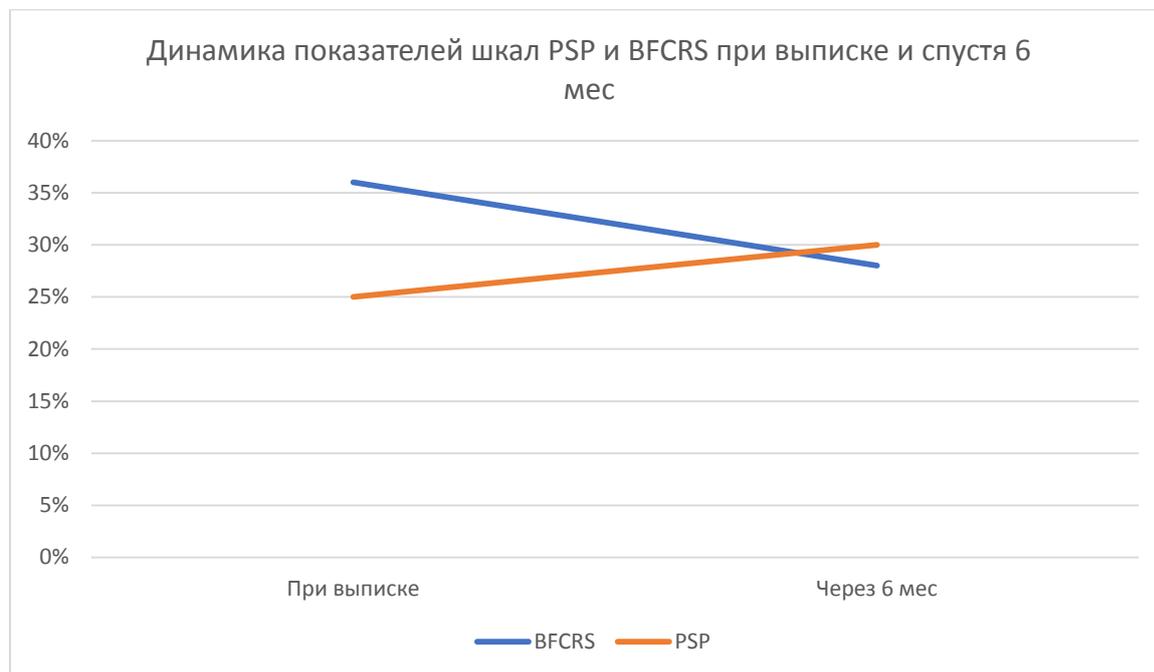
У больных инфантильным психозом, по данным анализа, показатели шкал CARS, BFCRS, PANSS также на фоне проводимой терапии и реабилитационных мероприятий статистически значимо уменьшались, по сравнению с оценкой состояния в приступе, при повторной оценке через 6 мес. ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Полученные результаты приведены на рисунке №7.

Рисунок №7. Динамика показателей шкал CARS, BFCRS, PANSS у больных инфантильным психозом



По данным анализа, показатели шкалы PSP статистически значимо увеличивались, по сравнению с состоянием на момент выписки, при повторной оценке через 6 мес. ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Полученные результаты приведены на рисунке №8.

Рисунок №8. Динамика показателей шкал PSP и BFCRS у больных инфантильным психозом при выписке и спустя 6 мес.

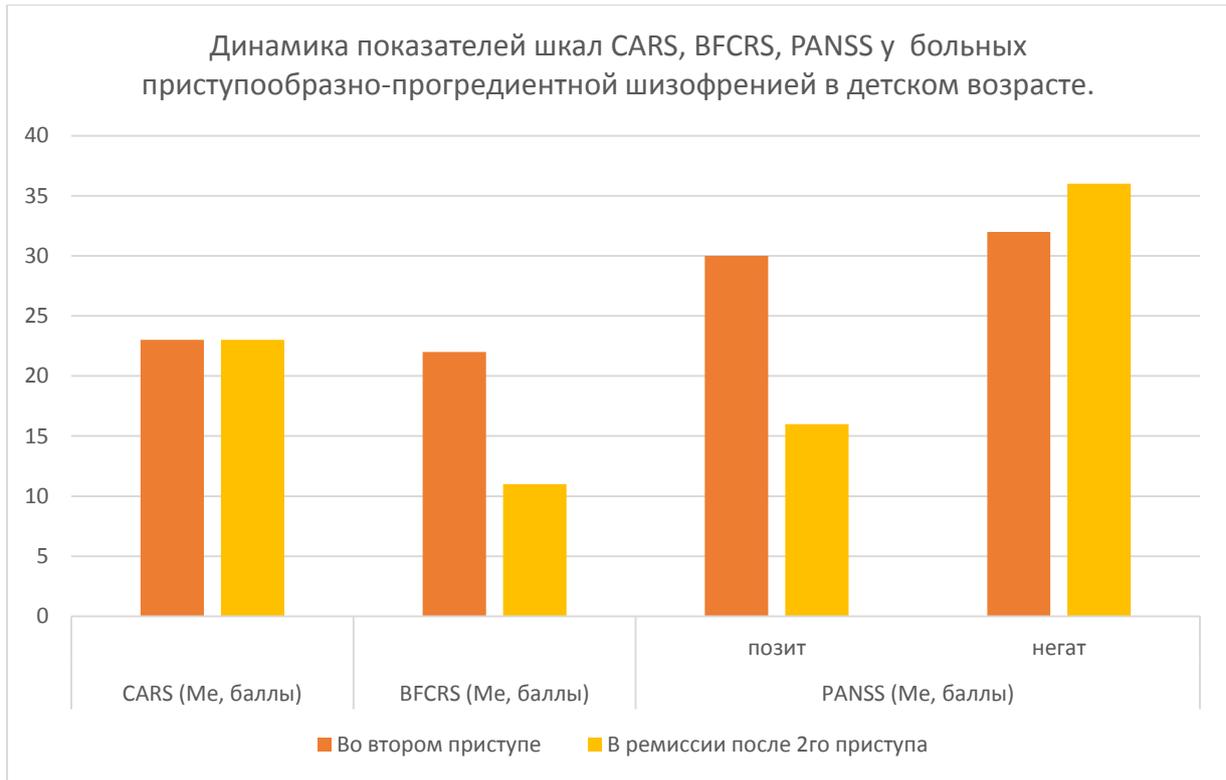


Таким образом, выраженность аутизма, позитивных и негативных расстройств, кататонической симптоматики у больных данной подгруппы уменьшается при оценке состояния через 6 мес, тогда как социальное функционирование улучшается (в среднем, на 5 баллов по шкале PSP).

Был выполнен анализ динамики показателей больных приступообразно-прогредиентной шизофренией по шкалам CARS, BFCRS, PANSS в состоянии второго психотического приступа.

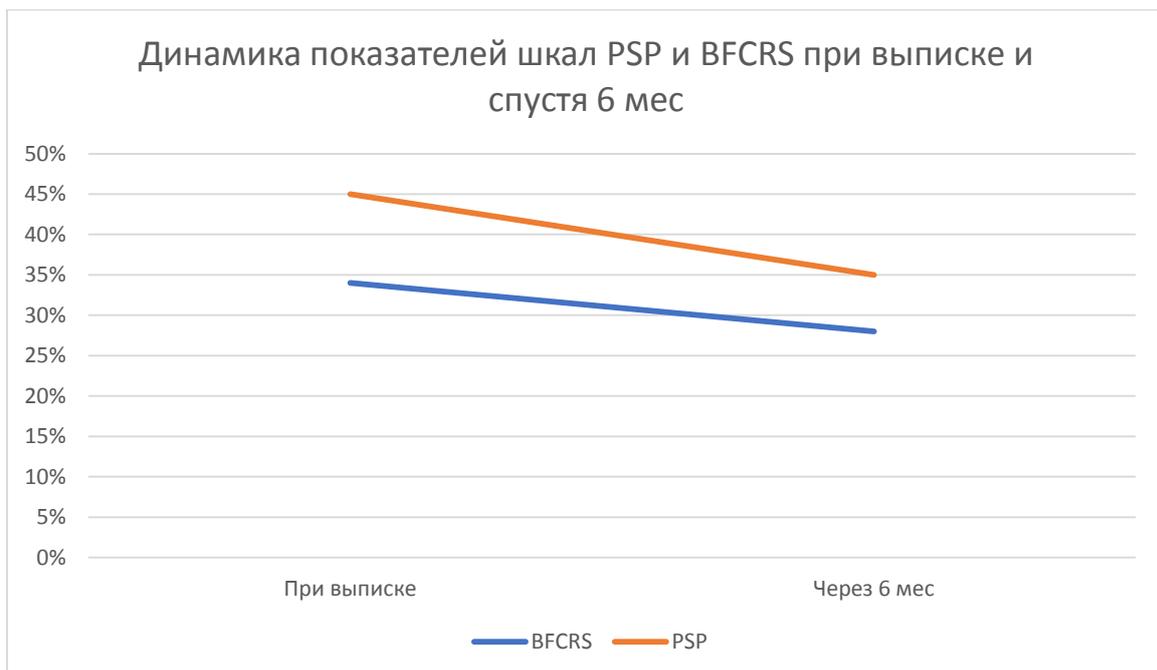
Проведенный анализ показал, что данные шкал BFCRS, позитивной подшкалы PANSS статистически значимо уменьшались при повторной оценке через 6 мес., тогда как данные негативной подшкалы PANSS статистически значимо увеличивались, а данные шкалы CARS статистически не отличались ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Полученные результаты приведены на рисунке №9.

Рисунок №9. Динамика показателей шкал CARS, BFCRS, PANSS у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в детском возрасте.



Проведенный анализ показал, что показатели шкалы PSP также статистически значимо уменьшались при повторной оценке через 6 мес. ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Полученные результаты представлены на рисунке №10.

Рисунок №10. Динамика показателей шкал PSP и BFCRS при выписке и спустя 6 мес у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в детском возрасте.

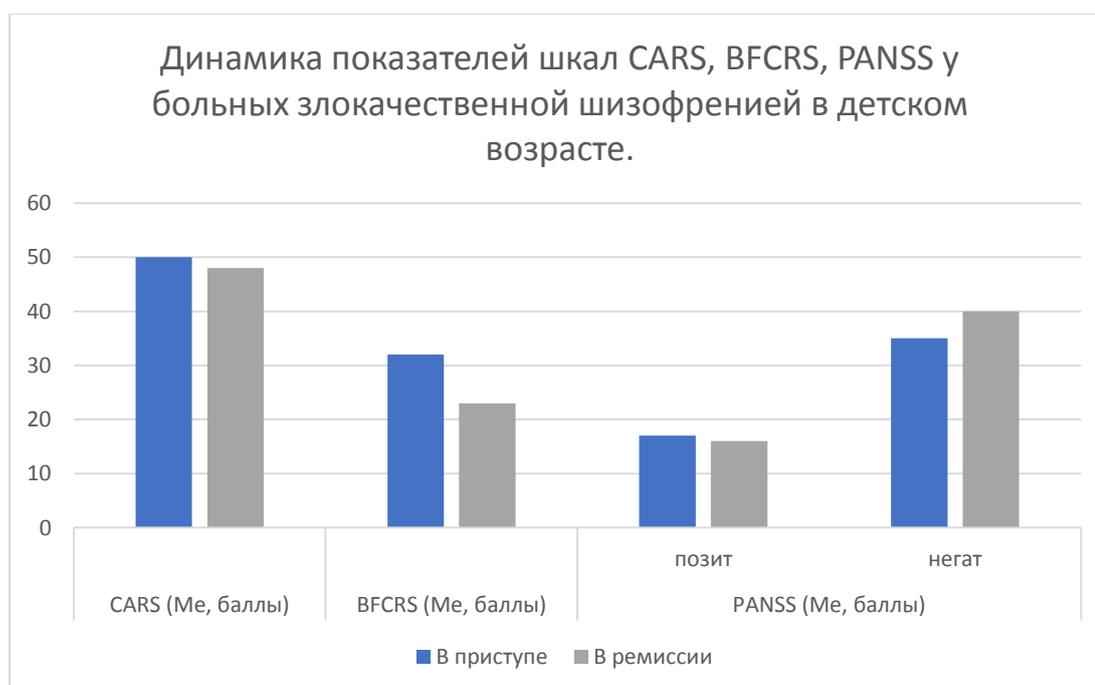


По данным анализа выраженность кататонической и позитивной симптоматики у больных данной подгруппы на фоне терапии уменьшается (в среднем, на 4 балла по шкале BFCRS) при оценке состояния через 6 мес. Отмечается нарастание негативной симптоматики. Нажитой аутизм не смягчается. Имеет место ухудшение социального функционирования (в среднем, на 10 баллов по шкале PSP).

Был выполнен анализ динамики показателей больных злокачественной шизофренией шкалам CARS, BFCRS, PANSS.

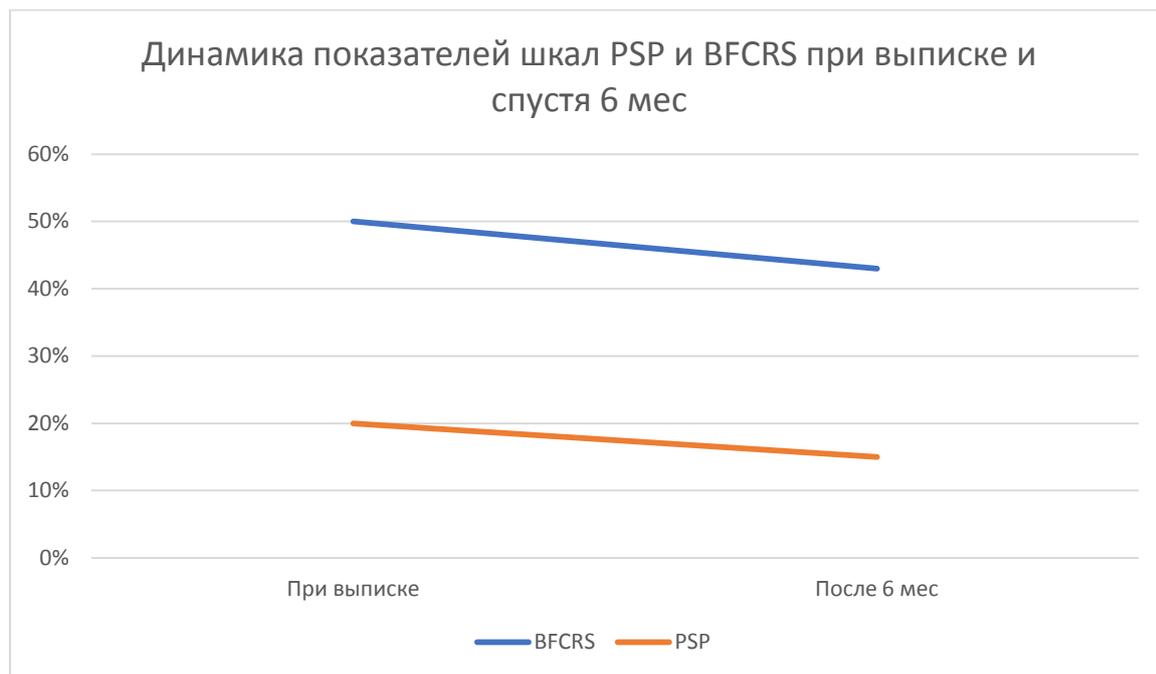
Проведенный анализ показал, что данные шкалы BFCRS статистически значимо уменьшались, по сравнению с обострением, при повторной оценке состояния через 6 мес. ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Тем не менее, не обнаружено статистически значимой разницы между показателями шкал CARS и позитивной подшкалы PANSS в динамике, а показатели негативной подшкалы PANSS статистически значимо увеличились при повторной оценке состояния через 6 мес ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Полученные результаты приведены на рисунке №11.

Рисунок №11. Динамика показателей шкал CARS, BFCRS, PANSS у больных злокачественной шизофренией в детском возрасте.



Проведенный анализ показал, что показатели шкалы PSP также статистически значимо уменьшались при повторной оценке через 6 мес. ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Полученные результаты приведены на рисунке №12.

Рисунок №12. Динамика показателей шкал PSP и BFCRS при выписке и спустя 6 мес у больных злокачественной шизофренией в детском возрасте.



Таким образом, по данным анализа выраженность кататонической симптоматики у больных данной подгруппы на фоне терапии уменьшается (в среднем, на 5 баллов по шкале BFCRS) при оценке состояния через 6 мес. Сохраняется и нарастает негативная симптоматика. Позитивная симптоматика устойчива к проводимой терапии. Нажитой аутизм не преодолевается. Имеет место ухудшение социального функционирования (в среднем, на 5 баллов по шкале PSP).

Обобщая данные, полученные в ходе анализа течения болезни у данной когорты больных, можно рассмотреть детский аутизм и шизофрению у детей, как две разные нозологии, имеющие похожую клиническую картину в обострениях болезни в виде психотического регистра состояния, кататонической симптоматики и аутизма («железный треугольник»), однако различающиеся в

патогенетическом плане и имеющие различный прогноз состояния. В группе детского аутизма была обнаружена тенденция к смягчению аутистических расстройств и кататонической симптоматики на фоне лечения и реабилитационных мероприятий. Улучшалось социальное функционирование больных. Отсутствие углубления негативной симптоматики и статистически незначимое присутствие позитивной симптоматики позволяет сделать вывод об отсутствии прогрессивности в динамике течения болезни, что позволяет говорить об исключении детского аутизма из группы шизофренических расстройств. Напротив, в группе больных, страдающих шизофренией в детском возрасте, несмотря на уменьшение кататонической симптоматики и позитивных расстройств, отмечается персистенция нажитого аутизма, углубление негативной симптоматики, ухудшение социального функционирования пациентов на этапах катамнестического наблюдения, что подтверждает наличие у данной выборки больных диагноза «шизофрения».

5.2 Клинико-патогенетические (биологические) аспекты дифференциальной диагностики детского аутизма и шизофрении у детей.

Выявлены следующие различия в звеньях патогенеза двух заболеваний. Как было ранее отмечено, существует генетическая предрасположенность к развитию как детского аутизма, так и шизофрении у детей. Группа больных шизофренией в детстве продемонстрировала повышенную частоту T-аллеля DRD2 относительно группы больных детским аутизмом и здоровой контрольной группы. Предыдущие исследования на взрослой выборке больных шизофренией демонстрировали противоположные результаты. По-видимому, полученные данные свидетельствуют о том, что одни и те же генетические варианты могут играть разные роли в развитии шизофрении в детстве и во взрослом возрасте. Это имеет особое значение, так как дофаминовый рецептор является основной мишенью для психофармакотерапии шизофрении, что требует дальнейшего углубленного исследования полученных данных.

Также выявлена корреляция между аллелем A ZNF804A и тяжестью негативных симптомов при шизофрении у детей. Эта связь с тяжестью

заболевания была специфичной для группы с шизофренией и не наблюдалась при РАС [Alfimova M.V. et al. 2021].

Анализируя ответ клеток человека на действие факторов стресса было обнаружено, что геном клеток человека отвечает изменением копийности одного из повторов, который относится к высокоповторяющимся сателлитным последовательностям, входящим в состав гетерохроматина прицентромерных районов хромосом. Эти последовательности играют большую роль в организации правильного функционирования клеточного ядра [Никитина С.Г., Ершова Е.С., Чудакова Ю.М. и др. 2021]. Исследуемый повтор сателлита III (SatIII) локализован в районе 1q12 первой хромосомы. Было показано, что возможны два типа ответа генома на действие факторов стресса: увеличение числа копий SatIII и их снижение. Ответ зависит прежде всего от генетических особенностей клеток и, в меньшей степени, от интенсивности самого стресса. Амплификация SatIII является нормальным ответом большинства клеток человека на умеренный окислительный стресс. Однако, небольшое количество людей и клеточных культур в ответ на стресс значительно снижали число копий SatIII в геноме [Никитина С.Г., Ершова Е.С., Чудакова Ю.М. и др. 2021].

Установлено, что в организме психических больных повышен уровень окислительного стресса, можно ожидать, что содержание SatIII в клетках больных будет изменяться по сравнению со здоровыми людьми. В группе больных с детским аутизмом содержание SatIII было достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,005$). 25 % образцов ДНК группы больных с ДА содержали большие количества SatIII (19,2–38 пг/нг), которые не встречались в группе возрастного контроля.

При физиологических условиях активные формы кислорода (АФК) регулируют клеточный цикл, активность протеинкиназ и генную экспрессию. Увеличение синтеза АФК приводит к развитию окислительного стресса. В условиях окислительного стресса повышается количество окисленной клеточной ДНК и скорость гибели клеток. Основными продуктами окисления клеточной ДНК являются тимидингликоль и 8 - гидроксигуанозин (8-oxodG),

который является широко используемым "маркером" для определения окислительных повреждений ДНК. Активные формы кислорода вызывают окислительную модификацию оснований ДНК в ядре, что приводит к повреждению хроматина и образованию одно- и двунитевых разрывов. В ответ на двунитевые разрывы ДНК происходит фосфорилирование гистонов H2A по Ser139 (γ H2AX). Умиряющие клетки высвобождают поврежденную ДНК, тем самым внося окисленные фрагменты ДНК в пул внеклеточной ДНК. [Никитина С.Г., Ершова Е.С., Чудакова Ю.М. и др. 2021]. Также в окисленную фракцию вкДНК вносит вклад митохондриальная ДНК с повышенным содержанием 8-oxodG. В исследуемых образцах лимфоцитов периферической крови детей с аутизмом уровень активных форм кислорода был на 30-40% выше, чем в лимфоцитах детей из контрольной группы, что свидетельствует о наличии компенсируемого окислительного стресса у этих детей. Уровень 8-oxodG внутри клетки был незначимо выше, чем у группы контроля. В лимфоцитах крови пациентов с детским аутизмом уровень γ H2AX в ядрах лимфоцитов был практически равен контролю. Несмотря на статистически значимое повышение уровня вкДНК в плазме крови, уровень 8-oxodG во вкДНК был даже ниже контроля. Полученные данные могут свидетельствовать об активации антиоксидантных систем в клетках и компенсируемом окислительном стрессе. Окисленная клеточная ДНК может представлять собой сигнальную молекулу, которая активирует фактор транскрипции NF- κ B, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и индукции воспаления. Таким образом, внеклеточная ДНК может быть связующим звеном между прогрессированием окислительного стресса и индукцией воспалительного процесса у пациентов с детским аутизмом (рисунок №13).

Полученные данные согласовываются с проведенным иммунным обследованием детей с ДА.

В подгруппе больных детским дезинтегративным аутизмом при иммунологическом обследовании отмечалось сбалансированное повышение

титров лейкоцитарной эластазы сыворотки крови до 250 нмоль/мин*мл и альфа-1-антитрипсина до 50 ИЕ/мл, при нормальных титрах аутоантител.

В подгруппе больных детским психозом при иммунологическом обследовании отмечалось сбалансированное повышение титров лейкоцитарной эластазы сыворотки крови до 309 нмоль/мин*мл и альфа-1-антитрипсина в пределах от 60 ИЕ/мл, при нормальных титрах аутоантител.

Было показано, что значения активности ЛЭ и функциональной активности α -ПИ нейроиммунотеста оказались статистически выше их нормальных показателей. Более того, нижние значения 95% ДИ для этих показателей оказались выше верхних границ нормы. Значения показателей уровней аутоантител к белку S100B и ОБМ оказались в пределах нормальных значений. Это согласовывается с гипотезой о нейровоспалении и данными других исследований, приведенных выше (рисунок №14).

Проведенные нейрофизиологические обследования показали, что по данным ЭЭГ для группы пациентов с ДА было характерно повышенной частоты альфа-ритм в активном периоде течения болезни и наличие сенсомоторного ритма в ремиссии.

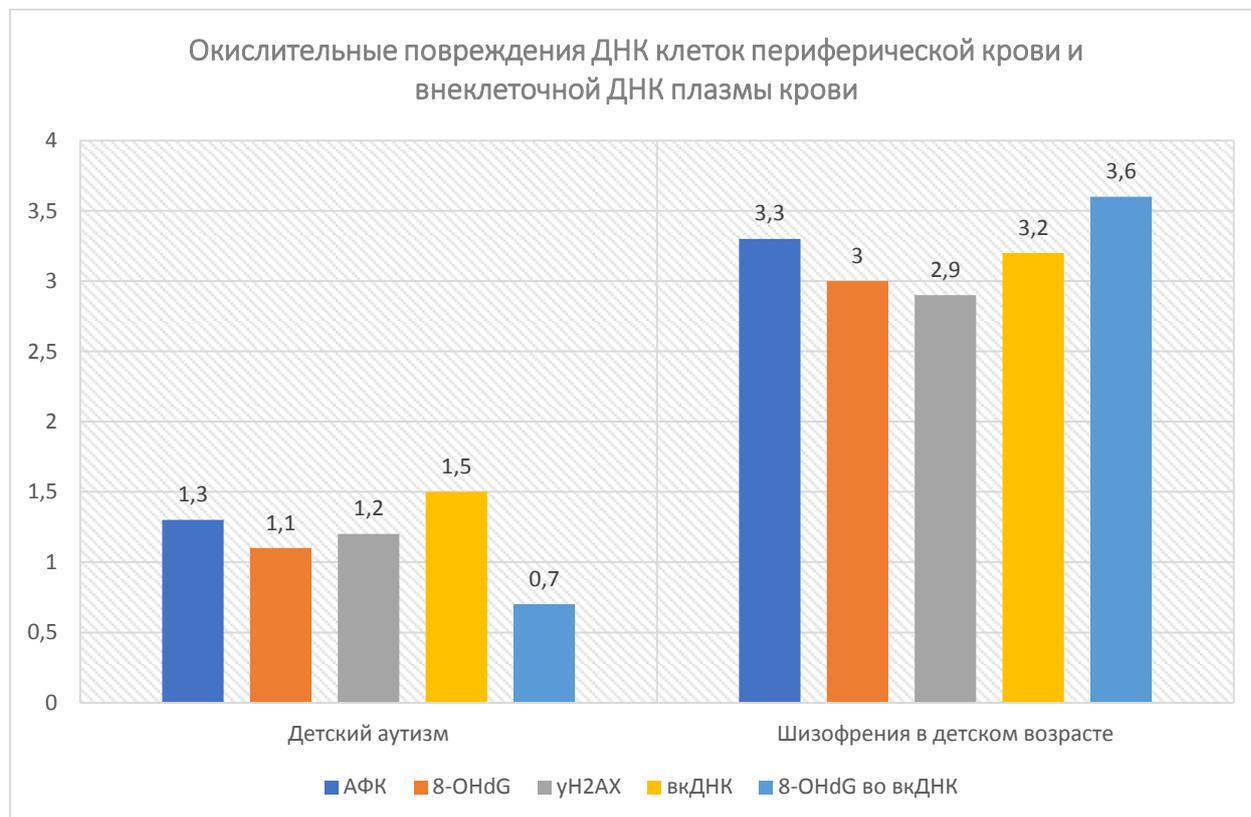
При обследовании образцов крови больных детской шизофренией на предмет содержания повторов SatIII было выделено два варианта геномов: 38% - с очень низким (9,4 – 10,6 пг/нг) и 62% - очень высоким содержанием повтора (13 – 46 пг/нг). Статистически в группе возрастного контроля определяется сниженное, по сравнению с основной выборкой больных шизофренией, уровень повторов SatIII ($p < 10^{-10}$). Вероятно, у взрослых, больных шизофренией, реакция на стресс вызывает снижение повторов SatIII до 10 пг/нг ДНК, что может служить дополнительным маркером заболевания. Данное предположение требует дальнейшего изучения на расширенных выборках.

Уровень активных форм кислорода (АФК) в группе больных детской шизофренией был в 3-3,3 раза выше ($p < 0,01$), чем в лимфоцитах детей из контрольной группы, что свидетельствует о наличии ярко выраженного окислительного стресса. Уровень 8-oxodG, также как и γ H2AX в лимфоцитах

крови детей с шизофренией был в 2,8 -3 раза выше ($p < 0,01$), чем у контрольной выборки ($p < 0.01$). Таким образом, можно говорить о том, что окислительный стресс имеет генотоксичный эффект, что проявляется в накоплении одно- и двуцепочечных разрывов в ядрах клеток периферической крови. Подобные нарушения наблюдались на выборке взрослых больных шизофренией.

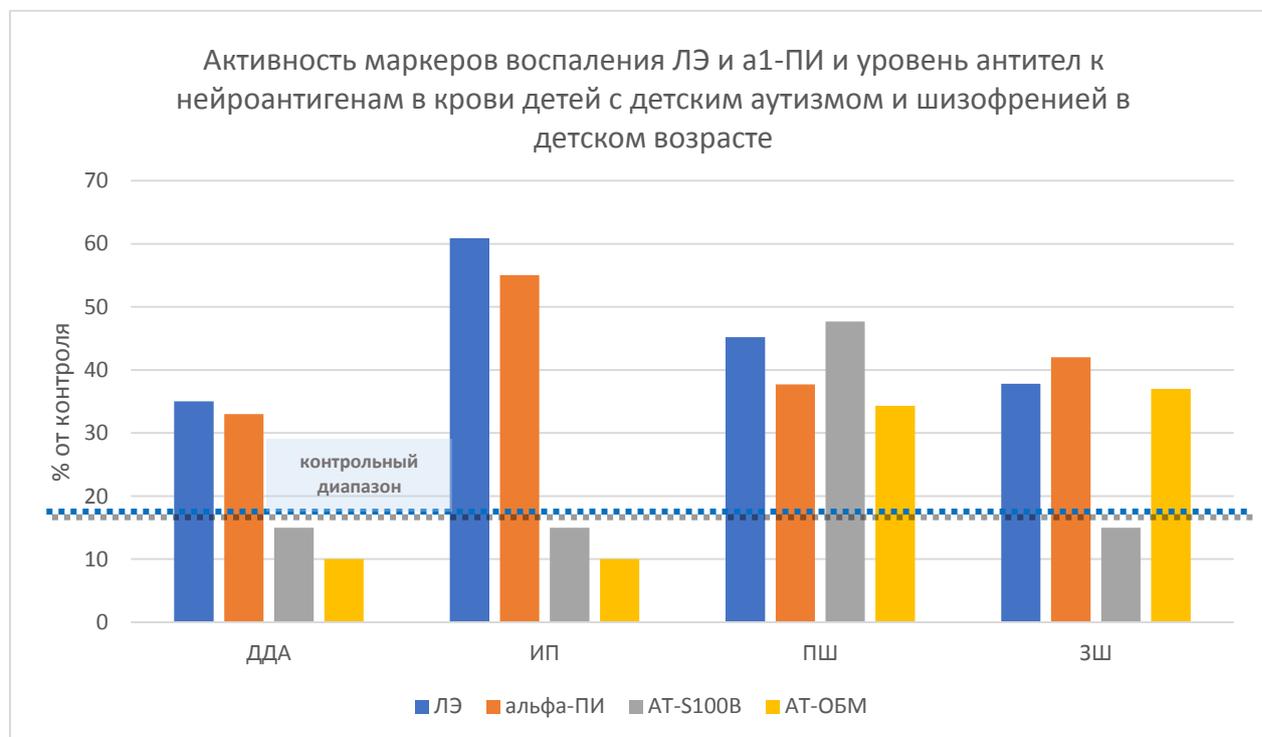
При шизофрении у детей уровень окислительных повреждений ДНК клеток и вкДНК значительно повышен, что свидетельствует о развитии системного окислительного стресса, который не компенсируется антиокислительной системой организма. Количество 8-oxodG в составе вкДНК повышается в 3,3 – 3,7 раз ($p < 0,01$). Это может быть связано или со снижением антиоксидантной системы, или с высоким уровнем синтеза свободных радикалов клетками крови. При этом уровень 8-oxodG в составе вкДНК и ДНК ядер клеток периферической крови может являться маркером некомпенсируемого окислительного стресса (рисунок №13).

Рисунок №13. Окислительные повреждения ДНК клеток периферической крови и внеклеточной ДНК плазмы крови у больных детским аутизмом и шизофренией в детском возрасте.



В подгруппе больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в детстве при иммунологическом обследовании отмечалось повышение титров лейкоцитарной эластазы сыворотки крови до 300 нмоль/мин*мл, при невыраженном повышении альфа-1-антитрипсина в пределах от 38-47 ИЕ/мл, нарастание титра аутоантител к основному белку миелина и белку S100b выше 0,9 ед.опт. пл (рисунок №14).

Рисунок №14. Активность маркеров воспаления ЛЭ и α 1-ПИ и уровень антител к нейроантигенам в крови детей с детским аутизмом и шизофренией в детском возрасте.



ДА – дезинтегративный аутизм, ИП – инфантильный психоз, ПШ – приступообразно-прогредиентная шизофрения, ЗШ – злокачественная шизофрения. Различия показателей статистически значимы $p < 0,001$

В подгруппе больных злокачественной шизофренией в детском возрасте при иммунологическом обследовании отмечалось несбалансированный иммунный ответ в форме повышения титров лейкоцитарной эластазы сыворотки крови до 279 нмоль/мин*мл при более выраженном показателе альфа-1-антитрипсина в пределах от 38 до 56 ИЕ/мл. Особое внимание обращал на себя

аутоиммунный компонент с повышением аутоантител к ОБМ и снижением к белку S100.

Таким образом, в группе больных шизофренией отмечается повышение белков врожденного иммунитета и нарастание титров аутоантител, что может демонстрировать переход воспаления в хроническую стадию, с критическим повышением проницаемости ГЭБ и развитием нейровоспаления, что не наблюдается в группе детей с ДА.

Нейрофизиологическое обследование выявляет нарастание медленных форм активности тета- и дельта- диапазона.

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. Аналогичную ситуацию наблюдали для показателя размера тромба на 30-й минуте проведения ТД (Clot Size; CS). Нижнее значение $\pm 95\%$ ДИ для среднего также было выше верхней границы его нормального значения, что подтверждает достоверность повышения среднего значения CS. Средние значения показателей T_{sp} , T_{lag} и D не отличались статистически значимо от значений нормы ($p=0,98$; $p=0,27$ и $p=0,21$ соответственно). При статистической оценке средних тромбодинамических показателей между исследованными группами больных достоверных различий не выявлено. Приведенные биологические показатели по двум нозологиям обобщены в таблице №5

Таблица №5. Биологические показатели при детском аутизме и шизофрении у детей.

Показатели	Детский аутизм	Шизофрения у детей	Контроль
SatIII	↑↑↑	↓↓↓	N/↑
АФК	↑	↑↑↑	N
8-oxodG в ядерной ДНК	N/↑	↑↑↑	N
γ H2AX	N/↑	↑↑↑	N

вкДНК в плазме	↑	↑↑↑	N
8-oxodG вкДНК	↓	↑↑↑	N
Лейкоцитарная эластаза	↑↑↑	N/↑↑	N
Альфа-1-антитрипсин	↑↑↑	N/↑↑	N
Антитела к белку S100B	N	↑	N
Антитела к ОБМ	N	↑	N
Альфа-ритм	N/↓	↓/abs	N
Сенсомоторный ритм	+	abs	Abs
Тета-, дельта-ритм	abs	+	Abs
Тромбодинамические (Vi, Vst, V, CS, Tsp, Tlag и D)	↑↑↑	↑↑↑	N

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 [Keller R., Basta R., Salerno L., Elia M. 2017].

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 [Rogers J.P., Pollak T.A., Blackman G., David A.S. 2019; Pease-Raissi S.E., Chan J.R. 2018]. Отмечается образование микротромбов, дополнительно усугубляющих ишемию ткани [Brusov O.S., Simashkova N.V., Karpova N.S., Faktor M.I., Nikitina S.G. 2019]. 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 [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]. 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 [Клюшник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В. и др. 2016]. При повреждении нейроглии возникает 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 [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]. Ишемия ткани головного мозга дополнительно усугубляется массивным образованием микротромбов [Brusov O.S., Simashkova N.V., Karpova N.S., Faktor M.I., Nikitina S.G. 2019] (рисунок №15)

Рисунок №15. Биологические факторы дифференциальной диагностики детского аутизма и шизофрении в детском возрасте



5.3 Патопсихологические аспекты дифференциальной диагностики детского аутизма и шизофрении у детей.

Выбранная когорта больных была обследована патопсихологически при помощи диагностического комплекса, состоящего из шкалы РЕР и перечня патопсихологических методик, в результате чего оказалось возможным определить уровень когнитивного развития для четырех подгрупп [Коваль-Зайцев А.А. 2010].

У всех обследованных больных на основании РЕР и методики «Рисунок себя» было выявлено отставание в развитии мелкой моторики. По результатам обследования остальных сфер стало возможным выделить четыре варианта когнитивного развития: в подгруппе детского дезинтегативного аутизма было выявлена выраженная диссоциация в виде сочетания опережения, отставания и нормативного развития; в подгруппе инфантильного психоза было отмечено диссоциированное отставание от нормативного развития по некоторым сферам; в подгруппе больных злокачественной шизофренией в детском возрасте было выявлено грубое отставание в развитии всех сфер; в подгруппе больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в детском возрасте отмечалось

диссоциированное развитие в ремиссии и прогрессивность дефекта по ряду сфер на протяжении приступа.

Анализируя полученные результаты обследования больных всех четырех подгрупп, стало возможно соотнести их с ранее описанными видами когнитивного дизонтогенеза: искаженному, дефицитарному, регрессивно-дефектирующему, дефицитарно-прогрессивному с постепенным нарастанием дефекта [Коваль-Зайцев А.А. 2010].

Патопсихологический профиль больных с дизонтогенетическим аутизмом.

По результатам патопсихологического обследования у пациентов с детским дезинтегративным аутизмом был определен искаженный вид когнитивного дизонтогенеза. Уровень психического развития по количественным показателям шкалы РЕР был близок к среднему, а в некоторых сферах – выше среднего. Тем не менее, обследованные отличались высокой степенью асинхронии когнитивного функционирования, как в сторону опережения, так и отставания. Пациенты данной подгруппы в большинстве успешно справились с предложенными заданиями, проявляли интерес к стимульному материалу, достаточно длительно удерживали внимание, были продуктивны в деятельности. Крупная моторика, вербальная сфера, когнитивные представления и восприятие у данных больных оценивались, как нормативные или развивающиеся с опережением. Мелкая моторика, зрительно-двигательная координация приближались к средним значениям нормы. Развитие подражания у данных пациентов несколько отставало от нормативных показателей.

Таким образом, по данным патопсихологического обследования в патопсихологическом профиле больных отмечается преобладание диссоциации развития с несоответствием когнитивных представлений и вербальных навыков, предметно-содержательного и операционного составляющих зрительного восприятия, зрительно-двигательной координации. Отмечаются легкие нарушения мыслительной сферы. Развитие мелкой моторики несколько отстает от нормы, крупная моторика соответствует нормативному развитию. Недостаточно

развиты эмпатия и социальное восприятие, при удовлетворительном развитии мотивационно-волевого компонента.

Патопсихологический профиль больных с инфантильным психозом.

В процессе обследования подгруппы больных с инфантильным психозом были выделены искаженный и дефицитарный виды когнитивного дизонтогенеза. Определяющее влияние на процесс формирования того или иного вида когнитивного развития оказывает длительность заболевания и коэффициент интеллекта в целом. Причем можно отметить наличие динамики вида когнитивного дизонтогенеза как в ту, так в другую сторону. Предположительно, это связано с ранним выявлением патологического процесса и своевременным началом терапии.

Отличительным свойством данной подгруппы больных явилось отставание по количественным показателям РЕР в сферах подражания и коммуникации в сочетании с выраженной диссоциацией указанных сфер.

Исследование тонкой моторики, зрительно-двигательной координации и вербальной сферы показало небольшое снижение относительно норматива. Крупная моторика и восприятие отставали от нормы незначительно. Обследуемые демонстрировали низкую толерантность к нагрузкам, быструю истощаемость внимания, непоследовательность в выполняемых действиях и, следовательно, низкую продуктивность работы.

Таким образом, по результатам психопатологического исследования больных из подгруппы инфантильного психоза отмечалось сочетание отставания в когнитивном развитии в сочетании с выраженной диссоциацией по ряду сфер, сопровождающаяся или не сопровождающаяся снижением коэффициента интеллекта. Асинхрония выражалась в несоответствии когнитивных представлений развитию вербальной сферы, 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.

Патопсихологический профиль больных с злокачественной шизофренией в детском возрасте.

По результатам патопсихологического обследования подгруппы пациентов с злокачественной шизофренией было отмечено преобладание регрессивно-дефектирующего вида когнитивного дизонтогенеза. Данный вид когнитивного развития отличался грубой задержкой формирования основных психических функций с выраженной дезинтеграцией обследуемых сфер. Отмечались выраженные нарушения мышления, резкое отставание вербальных навыков, навыков подражания и когнитивных представлений. Пассивный и активный словарный запас был представлен крайне ограниченно, речевые навыки оставались не развитыми, реализовались лишь в моменты эмоционального возбуждения или при формировании аффективной доминанты. При обследовании больные не проявляли интереса к стимульному материалу, игнорировали инструкции, демонстрировали выраженную пресыщаемость ситуацией, быструю истощаемость, крайне неустойчивое хаотичное внимание, что делало их деятельность непродуктивной.

Таким образом, при патопсихологическом обследовании больных данной подгруппы 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.

Патопсихологический профиль больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в детском возрасте.

Проведение патопсихологического обследования у пациентов с приступообразно-прогредиентной шизофренией выявило проявление дефицитарно-прогредиентного вида когнитивного дизонтогенеза. Обследуемые

больные из данной подгруппы характеризовались наличием асинхронии развития с нарастанием когнитивных дефицитов после каждого перенесенного психотического эпизода. Нарушения мышления у данной когорты больных носили специфический эндогенный характер. Когнитивные представления данных пациентов отличались высокой степенью дезинтеграции. Мелкие моторные навыки отставали от нормативного развития также, как и зрительно-двигательная координация. Вербальная сфера отличалась неоднородностью развития с тенденцией к нарастанию дефицита (оскуднение речи, сужение словарного запаса). Восприятие и крупная моторика приближались к норме. У больных отмечалось неустойчивое внимание с быстрой пресыщаемостью, утомляемостью, отсутствием интереса и мотивации на преодоление возникающих в процессе обследования трудностей, что приводило к низкой продуктивности деятельности.

Таким образом, патопсихологический профиль больных характеризовался как наличием диссоциации в развитии оцениваемых сфер, так нарастанием проявлений когнитивных дефицитов в исследуемых сферах, прежде всего в операционном и предметно-содержательном компонентах мышления. Наряду с нормативным развитием зрительного восприятия, отмечались выраженные специфические нарушения мышления. Приступообразно-прогредиентное течение заболевания приводило к усилению влияния когнитивных дефицитов по всем сферам мышления. Наблюдалось проявление моторного дизонтогенеза, зачастую, с задержкой развития моторных функций, что отражалось на уровне развития навыков письма (трудности при написании букв и слов) и ряда бытовых навыков (трудности при завязывании шнурков, открывании дверного замка ключом). Выявлялась дезинтеграция в развитии эмпатии и социальной перцепции, порой проявление эмпатии к неживым объектам, симптом «стекло и дерево», быстрое формирование личностного дефекта.

5.4 Прогнозирование социального функционирования детей, больных аутизмом и шизофренией, с помощью методики «Нейро-иммуно-тест».

На основании проведенных исследований в области нейроиммунологии, в частности, полученных данных о энзиматической активности лейкоцитарной эластазы, функциональной активности $\alpha 1$ -ПИ, а также активации приобретенного иммунитета (появление в крови аутоантител к белкам нервной ткани) при эндогенных психических заболеваниях у детей, позволило разработать методику прогнозирования социального функционирования пациентов после купирования острого состояния, что значимо для составления плана лечения и выработки тактики дальнейшего сопровождения пациента.

Данная когорта больных была исследована на предмет установления корреляционных связей между диагнозом и активацией ряда маркеров сыворотки крови:

1. Диагноз (1 – детский аутизм, 2 - шизофрения) и ряд психопатологических характеристик этапа становления ремиссии
2. Воспалительные (1 - активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ)) и аутоиммунные (2 - уровень аутоантител к нейроантигенам) маркеры сыворотки крови.

Результаты: в таблице №5 приведены коэффициенты корреляции (r) между исследуемыми параметрами.

Таблица №5. Корреляционная матрица

	Диагноз	Активность ЛЭ	Активность $\alpha 1$ -ПИ	a-S100b	a-ОБМ
Диагноз	1				
Активность ЛЭ	0.06	1			
Активность $\alpha 1$ -ПИ	0.03	0.06	1		
a-S100b	-0.25	-0.23	0.02	1	
a-ОБМ	-0.17	-0.31	-0.07	0.65	1
Выход из состояния	-0.79	-0.09	-0.09	0.28	0.14

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для прогноза социального функционирования в ремиссии высокосignимы два показателя: диагноз (шизофрения) ($r=-0.79$) и уровень аутоантител к нейроантигену S100b ($r=0.28$).

Пациенты с шизофренией имеют гораздо худший прогноз, проявляющийся в виде когнитивного дефицита или олигофреноподобного дефекта, чем пациенты с детским аутизмом.

Другим фактором, свидетельствующим о неблагоприятном прогнозе в плане выхода из психоза и качества ремиссии, является повышение уровня аутоантител к нейроантигену S100b. Показано, что этот показатель является прогностически наиболее значимым по сравнению с уровнем аутоантител к ОБМ (основному белку миелина), что, вероятно, связано с важной ролью S100b в качестве нейротрофического фактора в процессах функционирования мозга по сравнению с белком ОБМ, выполняющем преимущественно структурную функцию. Данная закономерность также подтверждается выявлением более высокой частоты встречаемости повышенного уровня аутоантител S100b у пациентов с шизофренией (71,4 %) по сравнению с РАС (28,6 %). Таким образом, пациенты с РАС, имеющие высокий уровень аутоантител к S100b, вероятно, также имеют неблагоприятный прогноз в плане выхода из психоза.

Исследованиями авторов было показано, что комплексное определение иммунных показателей сыворотки крови, а также оценка уровня активации иммунной системы (на основе иммунных показателей в рамках Нейро-иммунотеста) на этапе обострения психотической симптоматики (во время психотического приступа) также определенным образом связана с уровнем постприступного социального функционирования ребенка.

Это исследование содержало:

1. Иммунологические показатели сыворотки крови пациентов (энзиматическая активность ЛЭ, функциональная активность $\alpha 1$ -ПИ, уровень аутоантител к антигенам S-100 и основному белку миелина (ОБМ), общий уровень активации иммунной системы, определенный на основе

этих иммунологических показателей; все иммунологические показатели определялись на этапе обострения психопатологической симптоматики (психотический приступ)

2. Оценку уровня социального функционирования детей на этапе ремиссии заболевания, в постприступном периоде (не ранее, чем через 1-3 месяца после приступа).

На основе определения обозначенных выше воспалительных и аутоиммунных маркеров проводилась также комплексная оценка состояния иммунной системы пациентов, учитывающая корпоративное взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета в ходе иммунной активации.

Условно было выделено 3 уровня активации иммунной системы:

1-й и 2-й уровень – “активация преимущественно врожденного иммунитета”, различающиеся по уровню повышения воспалительных маркеров по сравнению с контролем ; при этом уровень аутоиммунных маркеров остается в пределах контрольных значений : 1-й уровень – умеренное повышение активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ (активность ЛЭ в интервале 210-250 нмоль/мин×мл, активность $\alpha 1$ -ПИ в интервале 30-45 ИЕ/мл, уровень аутоантител к нейроантигенам $<0,75$ ед.опт.плотн; 2-й уровень – выраженное повышение активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ (активность ЛЭ >250 нмоль/мин×мл, активность $\alpha 1$ -ПИ >45 ИЕ/мл, уровень аутоантител к нейроантигенам $<0,75$ ед.опт.плотн.;

3-й уровень – “активация как врожденного, так и приобретенного иммунитета”, т.е. повышение активности как воспалительных, так и аутоиммунных маркеров (активность ЛЭ >210 нмоль/мин×мл, активность $\alpha 1$ -ПИ >30 ИЕ/мл, уровень аутоантител к нейроантигенам $>0,75$ ед.опт.плотн.).

Для оценки социального функционирования использовалась шкала Повседневного социального функционирования (PSP), адаптированная для применения в детском возрасте от 3-х до 16-ти лет.

Клинические и иммунологических данные пациентов были обработаны методом регрессионного анализа для вычисления вероятности того или иного уровня социального функционирования.

В результате проведенного исследования удалось выделить три группы больных по уровню социального функционирования в постприступном периоде:

I группа (наилучшее социальное функционирование): больные наблюдались, преимущественно, с полиморфными психотическими приступами с доминирующими в психическом статусе субкататоническими и сенсорными нарушениями. В динамике больные обнаруживали когнитивные нарушения в виде когнитивного дизонтогенеза, незначительное снижение способности к обучению. Отмечалась задержка формирования навыков самообслуживания. Больные отличались педантизмом, приверженностью к определенному порядку. Социальная активность носила формальный характер, устойчивых дружеских связей не формировали. Увлечения таких больных носили характер сверхценности. Пациенты зачастую пренебрегали нормами поведения в обществе, не понимали тонкостей некоторых социальных ситуаций. По шкале социального функционирования (PSP) оценивались в промежутке от 60 до 31 баллов. При нейроиммунологическом обследовании в приступе отмечалась выраженная или умеренная активация врожденного иммунитета (повышение активности ЛЭ и α 1-ПИ) в 94% случаев.

II группа (среднее социальное функционирование): больные наблюдались с кататоническими психотическими приступами. После перенесенного приступа отмечалось нарастание когнитивного дефицита. Как правило, им рекомендовалось обучение по коррекционным программам VIII вида. У пациентов наблюдалась эмоциональная невыразительность, трудности в социализации и формировании устойчивых привязанностей, отсутствовал интерес к сверстникам. Проявляли выраженную склонность к стереотипному поведению и ритуалам, приверженность рутине. Нуждались в направляющей помощи взрослых. В постприступном периоде отмечалась персистенция стереотипных движений, эпизоды агрессии и аутоагрессии как реакция на отказ. Пациенты оценивались 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.

III группа (наихудшее социальное функционирование): пациенты наблюдались психиатром в связи с развернутым кататонно-регрессивным психозом. В постприступном периоде обнаруживали выраженные когнитивные нарушения в виде необратимого когнитивного дефекта достигающего степени глубокого слабоумия. 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.

Статистически, первая и вторая группы социального функционирования были характерны для больных детским аутизмом, вторая группа – для детского аутизма и приступообразно-прогредиентной шизофрении, тогда как третья группа встречалась, преимущественно, у больных шизофренией с непрерывным злокачественным течением.

Глава 6. Принципы терапии.

Важным условием перед началом непосредственно медицинского вмешательства является установление терапевтического альянса между врачом и родителями (опекунами) пациента, который предполагает взаимные доверительные отношения, открытое обсуждение текущих моментов терапии, обучение родителей объективному отношению к проблемам ребенка (психообразовательный аспект) и обозначение границ возможного коррекционного воздействия. Анализ эмпирических данных показывает, что вовлеченность родителей повышает эффективность вмешательства и вероятность достижения оптимальных исходов, а также улучшает психическое состояние самих родителей [Григоренко Е.Л. 2018].

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

Медикаментозная терапия проводится врачом-психиатром, при необходимости с привлечением врачей-неврологов, педиатров, эндокринологов, генетиков.

В связи с ограниченными возможностями фармакологического лечения в силу возраста пациентов, высокой степени резистентности к проводимой терапии, отсутствием эффективных препаратов, влияющих на базовые симптомы, в терапии пациентов с детским аутизмом и шизофренией значительную долю занимают немедикаментозные методы терапии. Немедикаментозная коррекция включает в себя привлечение специалистов смежного профиля, таких как педагогов-дефектологов, логопедов, психологов, нейропсихологов, которые с учетом индивидуальных особенностей пациента выстраивают долгосрочный план коррекционных занятий. Важным этапом является скрининговая диагностика нарушений психического развития в раннем детском возрасте, проводимая всем детям в возрасте от 1,5 до 4х лет, включающая в себя анкетирование и

направление на консультацию к детскому психиатру по результатам опроса [Иванов М.В., Симашкова Н.В. 2018, 2020]. Ранее выявление заболевания способствует своевременному началу психолого-педагогической и медикаментозной коррекции выработке индивидуального маршрута ведения пациента с учетом возможностей и потребностей семьи ребенка. Особое внимание уделяется работе с родителями пациента, обучению взаимодействию с ребенком, специальным приемам установления контакта, с целью повышения качества жизни семьи.

Пациенты текущего исследования получали оба вида коррекционного вмешательства, как на этапе стационарного лечения, так и после выписки.

На первом этапе законные представители пациентов были ознакомлены с планом предстоящего лечения и подписывали информированное согласие на предоставление медицинской помощи.

На втором этапе проводилось обследование витальных функций больных, взятие рутинных анализов крови, мочи, проведение ЭКГ и ЭЭГ обследований, с целью исключения сопутствующей соматической, неврологической патологии. Взятие первичного образца крови («первая точка») для проведения нейроиммунотеста, теста тромбодинамики и генетического материала.

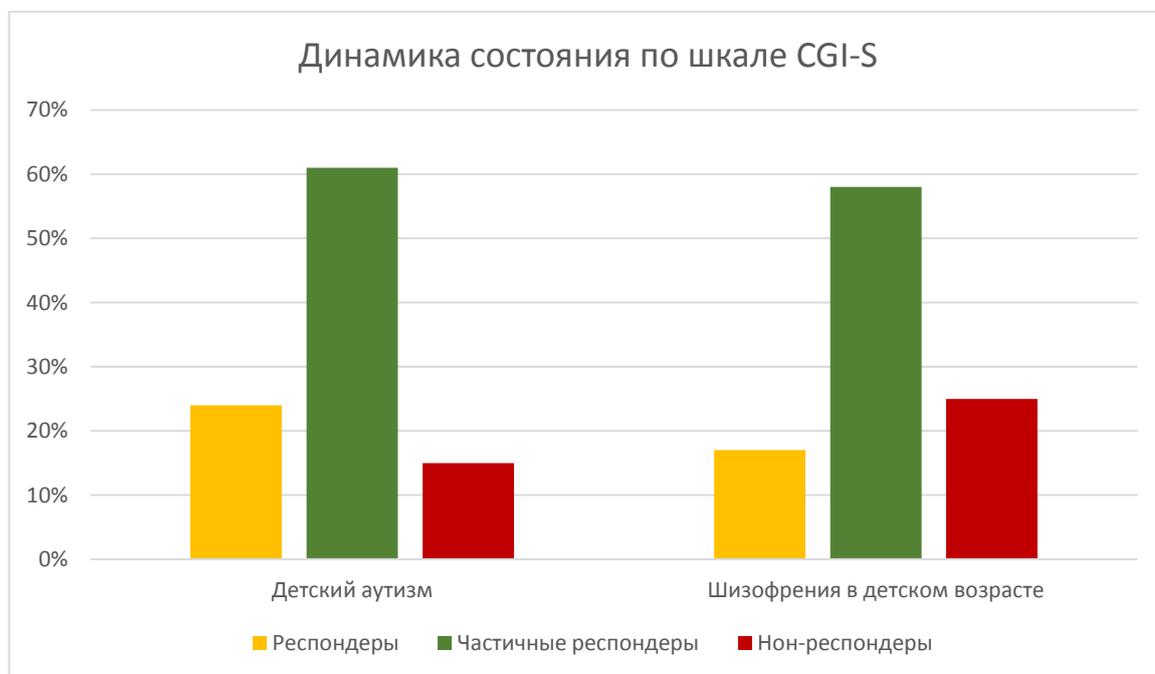
На третьем этапе проводилась психометрическая оценка, осмотр неврологом, педиатром, создавался план первичного медикаментозного вмешательства.

Пациенты текущего исследования получали оба вида коррекционного вмешательства, как на этапе стационарного лечения, так и после выписки.

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 (рисунок №16).

Рисунок №16. Динамика общего состояния больных детским аутизмом и шизофренией в детском возрасте по шкале CGI-S.



По результатам шкалы CGI-I в группе больных 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 инфантильным психозом (ИП), 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 (Viperidone), 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 манифестации или 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

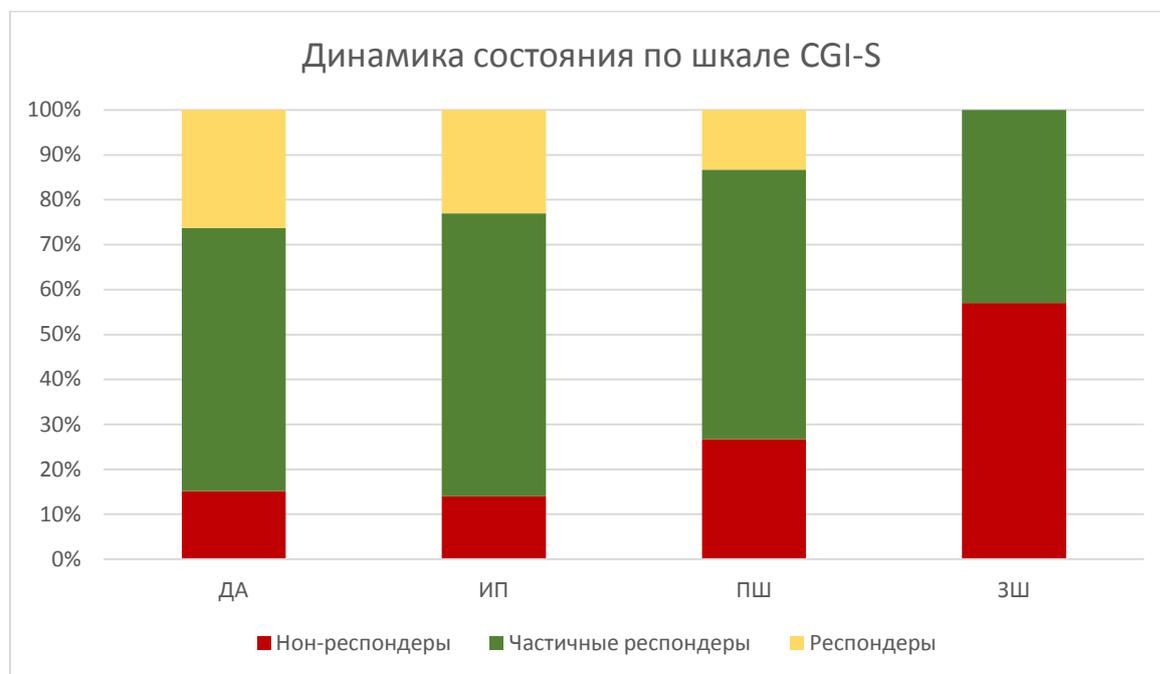
антидепрессанты со сбалансированным или седативным действием (Sertraline, Fluvoxamine, Amitriptyline, Paroxetine), а также нормотимики (Valproic acid, Carbamazepine, Lamotrigine). После купирования приступа назначался длительный прием поддерживающей терапии в минимальных эффективных дозах. На фоне медикаментозного 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 13,3%, частичных респондеров 60%, нонреспондеров -26,7%. 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. Психотерапия 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 психотерапии: 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 (рисунок №17).

Рисунок №17. Динамика общего состояния больных детским дезинтегративным аутизмом, инфантильным психозом, приступообразно-прогредиентной формой шизофрении и злокачественной шизофренией в детском возрасте по шкале CGI-S.



ДА – дезинтегративный аутизм, ИП – инфантильный психоз, ПШ – приступообразно-прогредиентная шизофрения, ЗШ – злокачественная шизофрения

Заключение.

Актуальность данного исследования обусловлена трудностью дифференциальной диагностики детского аутизма и шизофрении в детском возрасте. В связи со схожестью клинической картины двух нозологий, особенностями течения заболеваний в детстве, скудностью или отсутствием субъективного анамнеза и жалоб, это приводит к ограничению использования психометрических шкал, а также высокой степенью стигматизации больных и их родственников в социуме, что сказывается на превалировании постановки «реабилитационных» диагнозов. Проблема исследования не является новой, на протяжении XX-XXI веков ведутся споры между научными сообществами о нозологической принадлежности детских психозов [De Sanctis S. 1908; Reacke J. 1909; Weichbrodt R. 1918; Homburger A. 1926; Potter H.W. 1933; Симсон Т.П. 1926; Сухарева Г.Е. 1937; Чехова А.Н. 1953; Вроно М.Ш. 1967; Bender L. 1969; Башина В.М. 1989 и др.]. Настоящая работа дополнена биологическими (нейроиммунологическими, генетическими, нейрофизиологическими, тромбодинамическими) параклиническими, патопсихологическими исследованиями, с целью последующего сопоставления с клинической картиной болезни и разработки инструментов дополнительной верификации диагноза.

Всего в рамках настоящей работы обследовано 115 пациентов в возрасте от 3х до 15ти лет, проходящих лечение в отделе детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель- зав. Отделом детской психиатрии, д.м.н. Симашкова Н.В.) с диагнозами «Детский аутизм F84.0, F84.02» (n=62) и «Шизофрения в детском возрасте F20.8» (n=53). Основными критериями включения на первых этапах обследования являлись наличие кататонической симптоматики, дезорганизации речи и нарушений коммуникации. В исследование не вводились больные с умственной отсталостью, обусловленной органическим поражением головного мозга, верифицированной генетической патологией, сопровождаемой, по данным литературы, психическими нарушениями, больные другими формами РАС, кроме указанных, а также дети и подростки с злоупотреблением субстанциями в анамнезе. Кроме того, в связи с проведением лабораторной диагностики,

исключалось наличие аутоиммунных, острых инфекционно-воспалительных заболеваний в течение 2-х месяцев, предшествующих обследованию. 84 больных (73%) прослежены в динамике (от 6 мес до 2 лет), с целью оценки редукции патологической симптоматики и возможностей социального функционирования после приступа.

На основании проведенного исследования были получены данные о феноменологических, клинико-психопатологических и биологических особенностях двух сравниваемых состояний: детского аутизма и шизофрении у детей, что позволило дать более точные характеристики этим двум нозологическим формам, а также разработать типологическую систематику внутри каждой патологии. Данная систематика была основана на следующих факторах: дизонтогенетические преморбидные особенности, динамика болезненного процесса, сопровождающие его биологические изменения и особенности исходов.

Вся выборка была разделена на две группы: пациенты, соответствующие критериям МКБ-10 для постановки диагноза «Детский аутизм» и «Шизофрения».

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 дизонотогенеза 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, 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. Обнажались 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 состояния, с присутствием в клинической картине выраженной кататонической симптоматики (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. Данных пациентов 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, сенсетивностью 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, нарастала когнитивная недостаточность. 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 бурная 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 неблагоприятный.

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 недостаточному пониманию 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 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 α 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. Проявляли выраженную склонность к стереотипному поведению и ритуалам, приверженность рутине. Нуждались в направляющей помощи взрослых. В постприступном периоде отмечалась персистенция стереотипных движений, эпизоды агрессии и аутоагрессии как реакция на отказ. Пациенты оценивались 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 α 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. 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 как при детском аутизме, так и при шизофрении с началом в детском возрасте: медикаментозный и немедикаментозный (вторичная психопрофилактика), который в сочетании дают наиболее значимый результат.

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

Медикаментозная терапия проводилась врачом-психиатром, при необходимости с дополнительными консультациями врача-невролога, педиатра, эндокринолога.

Пациенты текущего исследования получали оба вида коррекционного вмешательства, как на этапе стационарного лечения, так и после выписки.

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. Психотерапия 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 психотерапии: 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.

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 выраженно 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 выраженно 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.

Список литературы.

1. 67-я сессия Всемирной Ассамблеи Здравоохранения, пункт 13.4 предварительной повестки дня. 21.05.2014. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_Jour3-ru.pdf?ua=1.
2. Абдурасулова, И. Н. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации / И. Н. Абдурасулова, В. М. Клименко // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т. 11. – № 1. – С. 12-29.
3. Бархатова, А. Н. Дефицитарные расстройства на начальных этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза (мультидисциплинарное исследование) : дисс. ... доктора мед. наук: 14.01.06 / Бархатова Александра Николаевна. – М., 2016. – 387 с.
4. Башина, В. М. Катамнез больных с синдромом раннего инфантильного детского аутизма Каннера / В. М. Башина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1977. – Т.77. – №10. – С.1532-1536.
5. Башина, В. М. Маркеры критических периодов онтогенеза и их связь с психическими расстройствами у детей/ В. М. Башина, Н. Л. Горбачевская, Т. П. Ключник, Н. В. Симашкова, Л. П. Якупова, Е.В. Даниловская, И. Л. Туркова // XII Съезд психиатров России. М., 1995. С. 361-363.
6. Башина, В. М. Ранний детский аутизм / В. М. Башина. —М.: Исцеление: Альманах. 1993. — С. 154-165.
7. Башина, В. М. Ранняя детская шизофрения (статика и динамика) / В. М. Башина. – М.: Медицина, 1980 – 248 с.
8. Башина, В. М. Синдром аутизма у детей / В. М. Башина, Г. Н. Пивоварова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1970. – Т. 70. – №6. – С. 941—943.
9. Башина, В. М. Систематика детской шизофрении / В. М. Башина, Н. В. Симашкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1989. – Т.89. – №8. – С. 69-75.
10. Брусов, О. С. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции крови у детей с детским аутизмом и детской шизофренией / О. С. Брусов, Н. В.

- Симашкова, Н. С. Карпова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 1. – С. 59-63.
11. Волохов, А. А. Очерки по физиологии нервной системы: в раннем онтогенезе / А. А. Волохов – М.: Медицина, 1968. – 78 с.
12. Ворсанова, С. Г. Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования аутистических расстройств: идентификация семейных диагностических биомаркеров / С. Г. Ворсанова, И. Ю. Юров, В. Ю. Воинова [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 3. – С. 20-25.
13. Вроно, М. Ш. Синдром Каннера и детская шизофрения / М. Ш. Вроно, В. М. Башина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1975. – № 9. – С. 1379-1383.
14. Вроно, М.Ш. О раннем детском аутизме (синдром Каннера) / М.Ш. Вроно // Педиатрия. – 1976. - № 7 - С. 23-26.
15. Гиляровский, А. В. Учебник психиатрии / А. В. Гиляровский – М., 1954. – 353 с.
16. Голимбет, В. Е. Молекулярно-генетический полиморфизм и клиническая гетерогенность эндогенных психозов : дисс. ... степени доктора биол. наук: 03.00.15 / Голимбет Вера Евгеньевна. – М., 2003. – 225 с.
17. Горбачевская, Н. Л. Особенности картины ЭЭГ у больных с различными типами аутистических расстройств / Н. Л. Горбачевская, Л. П. Якупова // в книге В.М. Башиной «Аутизм в детстве». – М.: Медицина, 1999. – с.131-170.
18. Деглин, В. Л. К вопросу биоэлектрической характеристики кататонического ступора при шизофрении / В. Л. Деглин // Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова. – 1959. – №5. – с. 4-5.
19. Демчева, Н. К. Показатели инвалидности детей по психическому заболеванию в Российской Федерации в 2002-2012 гг. / Н. К. Демчева, Л. А. Пронина, З. Б. Положая // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2014. – № 1. – С. 3-11.

- 20.Зверева, Н. В. Клиническая психология детей и подростков / Н. В. Зверева, Т. Г. Горячева – М.: Издательский центр «Академия», 2013. – 272 с.
- 21.Зверева, Н. В. Патопсихологические методики оценки когнитивного развития детей и подростков при эндогенной психической патологии (зрительное восприятие и мышление) / Н. В. Зверева, А. А. Коваль-Зайцев, А. И. Хромов – М.: «Издательство МБА», 2014. – 40 с.
- 22.Зеленский, М. С. Об уме и методе его воспитания / М. С. Зеленский— СПб.: тип. М.М. Стасюлевича, 1890. — 215 с.
- 23.Зенков, Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство / М. С. Зеленский – М: МЕДпресс-информ, 2016. — 360 с.
- 24.Иванов, М. В. Вопросы эпидемиологии и профилактики нарушений психического развития в раннем детском возрасте / М. В. Иванов, Н. В. Симашкова, Г. В. Козловская // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 16 февраля 2018 г) под ред. д-ра мед.наук, проф. Н.В.Симашковой – М.:ФГБНУ НЦПЗ, 2018 – С.47-53.
- 25.Исаев, Д. Н. Психопатология детского возраста: Учебник для вузов / Д. Н. Исаев – СПб.: СпецЛит, 2001. – 463 с.
- 26.Каган, В. Е. Аутизм у детей / В. Е. Каган – Л.: Медицина, 1981. – 208 с.
- 27.Калинина, М. А. Отдаленный катамнез детей из группы высокого риска развития шизофрении / М. А. Калинина // Психиатрия. – 2018. – №78. – С. 41-47.
- 28.Кербиков, О. В. Учебник психиатрии / О. В. Кербиков, Н. И. Озерецкий, Е. А. Попов, А. В. Снежневский – М.: Медгиз, 1958 – 448 с.
- 29.Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра / гл. ред.: Н. В. Симашкова, Т. П. Ключник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 288 с.
- 30.Клинические рекомендации: Шизофрения (детский и подростковый возраст) : стандарты ведения больных для врачей / ред. совет: Е.В.

Макушкин [и др.]. – М., 2021. – 118 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/674_1.

31. Ключник, Т. П. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммунотест»): Медицинская технология / Т. П. Ключник, С. А. Зозуля, Л. В. Андросова [и др.]. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 32 с.
32. Ключник, Т. П. Состояние иммунной системы в континууме расстройств аутистического и шизофренического спектра / Т. П. Ключник, Л. В. Андросова, Н. В. Симашкова, С. А. Зозуля, И. Н. Отман, О. В. Шушпанова, Л. О. Макарова, А. М. Дупин // Вестник СМУС74. – 2016. – №2 – с.13.
33. Ковалев, В. В. Психиатрия детского возраста: руководство для врачей / В. В. Ковалев. – М.: Медицина, 1979. – 608 с.
34. Коваль-Зайцев, А. А. Виды когнитивного дизонтогенеза у детей, больных эндогенными психическими заболеваниями, протекающими с аутистическими расстройствами : дисс. ... канд. псих. наук: 19.00.04 / Коваль-Зайцев Алексей Анатольевич. – Санкт-Петербург, 2010. – 176 с.
35. Козлова, И.А. Клиническая генетика детской шизофрении : дисс. ... доктора мед. наук: 14.01.06 / Козлова Ирина Александровна. – Москва, 1987 – 175 с.
36. Кутько, И. И. Терапевтическая резистентность при шизофрении и пути ее преодоления / И. И. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас // Новости медицины и фармации. – 2006. – Т.10. – №192. – С. 18-19.
37. Лебединская, К. С. Диагностика раннего детского аутизма: Начальные проявления / К. С. Лебединская, О. С. Никольская – М.: Просвещение, 1991. – 53 с.
38. Макаров, И. В. Психиатрия детского возраста: руководство для врачей / И. В. Макаров [и др.] – Санкт-Петербург : Наука и техника, 2019. – 991 с.
39. Макушкин, Е. В. Динамика и сравнительный анализ детской и подростковой заболеваемости психическими расстройствами в Российской Федерации в 2000-2018 годах / Е. В. Макушкин, Н. К. Демчева // Российский психиатрический журнал. – 2019. – № 4. – С. 4-15.

- 40.Макушкин, Е. В. Клинико-эволютивная систематика и судебно-психиатрическое значение дизонтогенетических психических и поведенческих расстройств у подростков : дисс. ... доктора мед. наук : 14.01.06 / Макушкин Евгений Вадимович. – М., 2002. – 253 с.
- 41.Мамайчук, И. И. Помощь психолога детям с аутизмом / И. И. Мамайчук – М.: Вектор, 2014. – 335 с.
- 42.Международная статистическая классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / пер. с англ. / под ред. Ю.А. Нуллера, С.Ю. Циркина. – СПб.: АДИС. – 1994. – 302 с.
- 43.Мнухин, С. С. О синдроме «раннего детского аутизма» или синдроме Каннера у детей / С.С. Мнухин, А. Е. Зеленецкая, Д. Н. Исаев // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1967. – № 10 – С. 1501-1506.
- 44.Муратов, В. А. Интеллектуальные функции головного мозга: речь, читаемая в открытом годичном собрании Общества невропатологов и психиатров при Московском университете / В. А. Муратов – Казань: типо-литография Казананского университета, 1896. – 22 с.
- 45.Незнанов, Н. Г. В. М. Бехтерев основоположник системного подхода в изучении эпилепсии / Н. Г. Незнанов, М. А. Акименко, В. А. Михайлов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – №1. – с. 6-9.
- 46.Незнанов, Н. Г. Психофармакотерапия / Н. Г. Незнанов, С. Н. Мосолов, М. В. Иванов // Психиатрия : Краткое издание: национальное руководство. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – М. : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2021. – С. 623-669.
- 47.Никитина, С. Г. Окислительные повреждения ДНК клеток периферической крови и внеклеточной ДНК плазмы крови как показатель тяжести окислительного стресса при расстройствах аутистического спектра и

- шизофрении у детей / С. Г. Никитина, Е. С. Ершова [и др.] // Психиатрия. – 2021. – Т.19. – №4. – с.15–25.
- 48.Никольская, О. С. Психологическая коррекция раннего детского аутизма / О. С. Никольская // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1980. - №10 – С. 1542-1545.
- 49.Омельченко, М. А. Аттенуированные симптомы шизофрении при юношеских депрессиях : дисс. ... доктора мед. наук : 14.01.06 / Омельченко Мария Анатольевна. – Москва, 2021. – 331 с.
- 50.Отман, И. Н. Воспалительные и аутоиммунные реакции при различных формах нарушения функционирования нервной системы : дисс. ... канд. биол. наук : 14.03.03 / Отман Ирина Николаевна. – М., 2016. – 151 с.
- 51.Пиаже, Ж. Моральное суждение у ребёнка / Ж. Пиаже – М.: Академический проект, 2006. – 480 с.
- 52.Пиаже, Ж. Речь и мышление ребёнка / Ж. Пиаже – М.: Педагогика – Пресс, 1994. – 528 с.
- 53.Психиатрия: национальное руководство / гл.ред.: Ю. А. Александровский, Н. Г. Незнанов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1008 с.
- 54.Северцов, А. Н. Морфологические закономерности эволюции / А. Н. Северцов. – М. : Издательство Академии наук СССР, 1939. – 560 с.
- 55.Северцов, А. Н. Этюды по теории эволюции. Индивидуальное развитие и эволюция / А. Н. Северцов. – Берлин: Госиздат, 1921. – 310 с.
- 56.Симашкова, Н. В. Скрининг риска возникновения нарушений психического развития у детей раннего возраста (данные по 9 регионам России в 2017-2019 гг.) / Н. В. Симашкова, М. В. Иванов, Е. В. Макушкин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 11. – С. 79-86.
- 57.Симсон, Т. П. Невропатии, психопатии и реактивные состояния младенческого возраста / Т. П. Симсон – М., Ленинград, 1929 – 256 с.

58. Снежневский, А. В. Клиническая психиатрия (избранные труды) / А. В. Снежневский. – М.: Медицина, 2004. – С. 200–213.
59. Снежневский, А. В. Руководство по психиатрии / А. В. Снежневский. – М.: Медицина, 1983 – 480 с.
60. Снимщикова, И. А. Курс лекций по частной иммунологии / И. А. Снимщикова – Орел, ОГУ, 2015. – 120 с.
61. Строгова, С. Е. Виды когнитивного дефекта при шизофрении у детей и подростков : автореферат дисс. ... канд. псих. наук 19.00.04 / Строгова Светлана Евгеньевна. – Санкт-Петербург, 2016. – 22 с.
62. Сухарева, Г. Е. Клиника шизофрении у детей и подростков. Часть I. / Г. Е. Сухарева. – Харьков: Госмедиздат УССР, 1937 – 107 с.
63. Сухарева, Г. Е. Особенности структуры дефекта при различных формах течения шизофрении (на детском и подростковом материале). / Сухарева, Г. Е. // Невропатология, психиатрия, психогигиена. – 1935. – Т.IV. – №2. – с. 57-62.
64. Тиганов, А. С. Современные подходы к пониманию аутизма в детстве / А. С. Тиганов, В. М. Башина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 195. – № 8. – С. 4-13.
65. Ушаков, Г. К. Детская психиатрия / Г. К. Ушаков – М.: «Медицина», 1973. – 390 с.
66. Чехова, А. Н. Течение шизофренического процесса, начавшегося в детском возрасте / А. Н. Чехова – М., 1963. – стр. 23-32.
67. Шизофрения у детей и подростков / Под ред. В. А. Гиляровского, В. Я. Деглина, В. П. Кудрявцевой, Т. П. Симсон, Д. Д. Федотова. – М: Медгиз, 1959. – 250 с.
68. Шполянский, Г.М. Факторы, влияющие на титр комплемента крови / Шполянский Г.М., Блох М.И. // Юбилейный сборник, посвященный 30-летию научной деятельности М.В.Елкина. – Ленинград, 1939. – 252 с.

- 69.Юдин Т. И. Механизмы и патогенез шизофрении. В кн.: тез. докл. VII сессии Психоневрологического института, Харьков, 17–20 мая 1936. – С. 23.
- 70.Юров, Ю. Б. Молекулярная цитогенетика и геномика аутизма / Ю. Б. Юров, С. Г. Ворсанова, И. Ю. Юров // Молекулярная медицина. – 2014. – №2. – с. 3-7.
- 71.Юрѳева, О. П. О типах дизонтогенеза, у детей, больных шизофренией / О. П. Юрѳева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1970. – Т. 70. – №8. – с. 1229—1235.
- 72.Abrahams, B. S. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology / B. S. Abrahams, D. H. Geschwind // Nature Reviews Genetics. – 2008. – Vol. 9. – №5. – P. 341-355.
- 73.Alfimova, M. V. Impact on the Risk and Severity of Childhood Onset Schizophrenia of Schizophrenia Risk Genetic Variants at the DRD2 and ZNF804A Loci / M. V. Alfimova, S. G. Nikitina, T. V. Lezheiko, N. V. Simashkova, V. E. Golimbet // Child Psychiatry & Human Development. – 2021. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10578-021-01245-z>
- 74.Anderson, G. M. The hyperserotonemia of autism. / G. M. Anderson, W. C. Horne, D. Chatterjee, D. J. Cohen. // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1990. – Vol. 600. – P. 331-342.
- 75.Anthony, E. J. An experimental approach to the psychopathology of childhood autism. / E. J. Anthony // British Journal Medical Psychology. – 1958. – Vol. 31. – P. 211-225.
- 76.Anthony, E. J. Low grade psychosis childhood. / E. J. Anthony // Proceedings of London Conference on Scientific Study of Mental Deficiency. – 1962. – Vol. 2. – P. 398-410.
- 77.Arnsten, A. F. Novel Dopamine Therapeutics for Cognitive Deficits in Schizophrenia. / A. F. Arnsten, R. R. Girgis, D. L. Gray, R. B. Mailman // Biological Psychiatry. – 2017. – Vol. 81. – №1. – P. 67-77.

78. Asperger, H. Die Autistische Psychopathen im Kindesalter / H. Asperger // Arch. Psych. Nervenkrankh. – 1944. – Vol. 117. – P. 76–136.
79. Asperger, H. Zur Differentialdiagnose des kindlichen Autismus / H. Asperger // Acta paedopsychiatrica. – 1968. – Vol. 35. – №4. – P. 136–145.
80. Baglioni, C. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. / C. Baglioni, S. Nanovska, W. Regen [et al.] // Psychological Bulletin. – 2016. – Vol. 142. – №9. – P. 969-990.
81. Bailey, S. L. Innate and adaptive immune responses of the central nervous system / S. L. Bailey, P. A. Carpentier, E. J. McMahon, W. S. Begolka, S. D. Miller // Critical Reviews in Immunology. – 2006. – Vol. 26. – №21. – P. 49-188.
82. Baron-Cohen, S. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. / S. Baron-Cohen, J. Allen, C. Gillberg // British Journal of Psychiatry. – 1992. – Vol. 161. – P. 839- 843.
83. Baron-Cohen, S. Does the autistic child have a "theory of mind"? / S. Baron-Cohen, A. M. Leslie, U. Frith // Cognition. – 1985. – Vol. 21. – №1. – P.37–46.
84. Bauer, M. E. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? / M. E. Bauer, A. L. Teixeira // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2019. – Vol. 1437. – №1. – P. 57-67.
85. Bender, L. Childhood schizophrenia. Clinical study of one hundred schizophrenic children / L. Bender // American Journal of Orthopsychiatry. – 1947. – Vol.17. – P.40-56.
86. Bender, L. The concept of pseudopsychopathic schizophrenia in adolescence / L. Bender // American Journal of Orthopsychiatry. – 1959. – Vol. 29. – P.491-509.
87. Bender, L. The relationship between childhood schizophrenia and adult schizophrenia / L. Bender, G. Faretra // Schizophrenia. – 1972. – P. 30-36.
88. Bennett-Clarke, C. A. Effect of serotonin depletion on vibrissa-related patterns of thalamic afferents in the rat's somatosensory cortex / C. A. Bennett-Clarke, M. J. Leslie, R. D. Lane, R. W. Rhoades // Journal of Neuroscience. – 1994. – Vol. 14. – №12. – P.7594-7607.

89. Benros, M. E. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia / M. E. Benros, P. B. Mortensen, W. W. Eaton // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2012. – Vol.1262. – P.56-66.
90. Berger, H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen / H. Berger // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* – 1929. – Vol. 87. – P. 527–570.
91. Bernier, R. EEG mu rhythm in typical and atypical development / R. Bernier, B. Aaronson, A. Kresse // *The Journal of Visualized Experiments*. – 2014. – Vol.86. – P. 51412.
92. Betancur, C. Serotonin transporter gene polymorphisms and hyperserotonemia in autistic disorder / C. Betancur, M. Corbex, C. Spielwoy [et al.] // *Molecular Psychiatry* – 2002. – Vol. 7. – №1. – P. 67-71.
93. Bettelheim B. *The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the Self* / B. Bettelheim – New York: The Free Press, 1967. – P. 72-74.
94. Binet, A. *The development of intelligence in children (The Binet-Simon Scale)* / A. Binet, T. Simon. – Williams & Wilkins Co, 1916. – P. 151-156.
95. Bleuler, E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien* / E. Bleuler. – *Handbuch der Psychiatrie*, 1911. – P.149-169.
96. Bleuler, M. *Endocrinologische Psychiatrie* / M. Bleuler. – Stuttgart: Thieme, 1954. – P. 130-138.
97. Bölte, S. Bosch's cases: a 40 years follow-up of patients with infantile autism and Asperger Syndrome. / S. Bölte, G. Bosch // *German Journal of Psychiatry*. – 2004. – Vol. 7 – P. 10-13.
98. Bosch, G. *Infantile Autism* / G. Bosch. – New York: Springer-Verlag, 1970.
99. Bourgeron, T. A synaptic trek to autism / T. Bourgeron // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2009. – Vol.19. – №2. – P. 231-234.
100. Brubaker, C. J. Altered myelination and axonal integrity in adults with childhood lead exposure: a diffusion tensor imaging study / C. J. Brubaker, V. J. Schmithorst, E. N. Haynes [et al.] // *Neurotoxicology*. – 2009. – Vol.30. – №6. – P.867-875.

101. Brusov, O. S. Thrombodynamic parameters of hypercoagulation of blood in children with childhood autism and schizophrenia / O. S. Brusov, N. V. Simashkova, N. S. Karpova, M. I. Faktor, S. G. Nikitina // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. – 2019. – Vol.119. – №1. – P. 59-63.
102. Bush, G. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination / G. Bush [et al.] // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 1996. – Vol. 93. – №2. – P.129-136.
103. Campbell, D. B. Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder / D. B. Campbell, D. Datta, S. T. Jones [et al.] // *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. – 2011. – Vol.3. – №2. – P.101-112.
104. Caplan, R. The Kiddie Formal Thought Disorder Rating Scale: clinical assessment, reliability, and validity / R. Caplan, D. Guthrie, B. Fish, P.E. Tanguay, G. David-Lando // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 1989. – Vol. 28. – №3. – P. 408-416.
105. Cases, O. Lack of barrels in the somatosensory cortex of monoamine oxidase A-deficient mice: role of a serotonin excess during the critical period / O. Cases, T. Vitalis, I. Seif, E. De Maeyer, C. Sotelo, P. Gaspar // *Neuron*. – 1996. – Vol.16. – №2. – P.297-307.
106. Catts, V.S. Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment / V. S. Catts, S. J. Fung, L. E. Long [et al.] // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. –2013. – Vol.7. – P.60.
107. Chalkia, D. Association Between Mitochondrial DNA Haplogroup Variation and Autism Spectrum Disorders / D. Chalkia, L. N. Singh, J. Leipzig [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – Vol.74 – №11. – P.1161-1168.
108. Chugani, D. C. Serotonin in autism and pediatric epilepsies / D. C. Chugani // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. – 2004. – Vol.10. – №2. – P.112-116.
109. Colombi, C. Utility of the ADOS-2 in children with psychiatric disorders / C. Colombi, A. Fish, M. Ghaziuddin // *European Child and Adolescent Psychiatry*. – 2020. – Vol. 29. – №7. – P. 989-992.

110. Cook, E. H. The serotonin system in autism / E. H. Cook, B. L. Leventhal // *Current Opinion in Pediatrics*. – 1996. – Vol. 8. – №4. P.348-354.
111. De Sanctis, S. Sopra alcune varietà della demenza precoce/ S. De Sanctis. – *Riv. Sper. Freniat., ReggioEmilia*, 1906 – P. 141-165.
112. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV) American Psychiatric Association. – Washington, DC, 1994.
113. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. DSM-5TM. American Psychiatric Association. – Washington, DC, 2013. – 947 p.
114. Dömötör, E. Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in brain microvascular endothelium and its regulation by plasmin and elastase / E. Dömötör, K. Bartha, R. Machovich, V. Adam-Vizi // *Journal of Neurochemistry*. – 2002. – Vol. 80. – №5. – P. 746-754.
115. Driver, D. I. Childhood-Onset Schizophrenia and Early-onset Schizophrenia Spectrum Disorders / D. I. Driver, S. Thomas, N. Gogtay, J. L. Rapoport. / *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 29. – №1. – P. 71–90.
116. Eaton, W.W. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers / W. W. Eaton, M. Byrne, H. Ewald [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2006. – Vol.163. – №3. – P.521-528.
117. El-Fishawy, P. The genetics of autism: key issues, recent findings, and clinical implications / P. El-Fishawy, M. W. State // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2010. – Vol. 33. –№1. – P.83-105.
118. Emminghaus, H. Die psychischen Störungen des Kindesalters / H. Emminghaus – Tübingen, 1887.
119. Ettinger, U. Prefrontal and striatal volumes in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia / U. Ettinger, A. Schmechtig, T. Toulopoulou [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2012. – Vol. 38. – №1. – P.192-203.
120. Feinberg, I. Cortical pruning and the development of schizophrenia / I. Feinberg // *Schizophrenia Bulletin*. – 1990. – Vol. 16. – №4. – P.567-570.

121. Fernandez, A. Atteintes Neurodéveloppementales, Comorbidités Psychiatriques Et Pathologies Associées Chez Des Patients Atteints de Schizophrénie Très Précoce Avec Symptômes Autistiques Prémorbides / A. Fernandez, M. Pasquet-Levy, G. Laure, S. Thümmeler, F. Askenazy // Canadian journal of psychiatry. – 2021. – Vol. 66. – №12. – P. 1042–1050.
122. Fields, J. H. Assessing positive and negative symptoms in children and adolescents / J. H. Fields, S. Grochowski, J. P. Lindenmayer et al // American Journal of Psychiatry – 1994. – Vol.151. – №2. – P.249-253.
123. Freitag, C. M. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications / C. M. Freitag, W. Staal, S. M. Klauck, E. Duketis, R. Waltes // European Child and Adolescent Psychiatry. – 2010. – Vol.19 – №3. – P.169-178.
124. Freitag, C. M. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications / C. M. Freitag, W. Staal, S. M. Klauck, E. Duketis, R. Waltes // European Child and Adolescent Psychiatry. – 2010. – Vol.19. – №3. – P.169-178.
125. Glessner, J. T. Common variants in polygenic schizophrenia / J. T. Glessner, H. Hakonarson // Genome Biology – 2009. – Vol.10 – №9 – P.236.
126. Gogtay, N. Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia / N. Gogtay, D. Greenstein, M. Lenane [et al.] // Archives of General Psychiatry. – 2007. – Vol.64. – №7 – P.772-780.
127. Greenstein, D. Childhood onset schizophrenia: cortical brain abnormalities as young adults / D. Greenstein, J. Lerch, P. Shaw [et al.] // Journal of Child Psychology and Psychiatry – 2006. – Vol.47. – №10. – P.1003-1012.
128. Gregory S. G. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism / S. G. Gregory, J. J. Connelly, A. J. Towers [et al.] // BMC Medicine. – 2009. – Vol.7. – P.62.
129. Grove, J. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder / J. Grove, S. Ripke, T. D. Als [et al.] // Nature Genetics. – 2019. – Vol. 51. – №3. – P.431-444.

130. Haas, R. H. Autism and mitochondrial disease / R. H. Haas // *Developmental Disabilities Research Reviews*. – 2010. – Vol.16. – №2. – P.144-153.
131. Hafner, F. Epidemiology of Schizophrenie / F. Hafner, W. Heiden // *Canadian Journal of Psychiatry*. – 1997. – Vol. 42. – P.139-151.
132. Hakak, Y. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia / Y. Hakak, J. R. Walker, C. Li [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – Vol.98. – №8. – P.4746-4751.
133. Haker, H. Can Bayesian Theories of Autism Spectrum Disorder Help Improve Clinical Practice? / H. Haker, M. Schneebeli, K. E. Stephan // *Front Psychiatry*. –2016. – Vol.7. – P.107.
134. Haxby J. V. Human neural systems for face recognition and social communication / J. V. Haxby, E. A. Hoffman, M. I. Gobbini // *Biological Psychiatry*. – 2002. –Vol. 51. – №1. – P. 59-67.
135. Haynes, J. D. Predicting the stream of consciousness from activity in human visual cortex / J. D. Haynes, G. Rees // *Current Biology*. –2005. – Vol. 15. – №14. – P.1301-1307.
136. Hobson, R. P. The autistic child's appraisal of expressions of emotion / R. P. Hobson // *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. – 1986. – Vol. 27. – №3. – P.321-342.
137. Homburger, A. Vorlesungen über Psychopathologie des Kindesalters / A. Homburger – Springer, 1926.
138. Huttenlocher, P. R. Morphometric study of human cerebral cortex development / P. R. Huttenlocher // *Neuropsychologia* – 1990. – Vol.28. – №6. – P.517-527.
139. Kahlbaum, K. L. Die Katatonie: oder das Spannungsirresein, eine klinische / K. L. Kahlbaum – Form psychischer Krankheit, 1874. – P. 12-13.
140. Kanner, L. Autistic Disturbance of Affective Contact / L. Kanner // *Nervous Child* – 1943. – Vol.2. – P.217-250.

141. Keller, R. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association / R. Keller, R. Basta, L. Salerno, M. Elia // *Neurological Sciences* – 2017. – Vol.38. – №8. – P.1353-1361.
142. Keshavan, M. S. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited / M. S. Keshavan, S. Anderson, J. W. Pettegrew // *Journal of Psychiatric Research* – 1994. – Vol.28. – №3. – P.239-265.
143. Kim, H. J. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects / H. J. Kim, M. H. Cho, W. H. Shim [et al.] // *Molecular Psychiatry* – 2017. – Vol. 22. – №11. – P.1576-1584.
144. Kincaid, D. L. What is the prevalence of autism spectrum disorder and ASD traits in psychosis? A systematic review / D. L. Kincaid, M. Doris, C. Shannon, C. Mulholland // *Psychiatry Res.* – 2017. – Vol. 250. – P.99-105.
145. Knickmeyer, R.C. Twin-singleton differences in neonatal brain structure / R. C. Knickmeyer, C. Kang, S. Woolson, J. K. Smith, R. M. Hamer, W. Lin, G. Gerig, M. Styner, J. H. Gilmore // *Twin Research and Human Genetics* – 2011. – Vol.14. – №3. – P.268-276
146. Kopinski, P. K. Regulation of nuclear epigenome by mitochondrial DNA heteroplasmy / P. K. Kopinski, K. A. Janssen, P. M. Schaefer PM [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2019. – Vol.116. – №32. – P.16028-16035.
147. Kraepelin, E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte* / E. Kraepelin – Leipzig: Barth, 1899
148. Kraepelin, E. Ueber Remissionen bei Katatonie / E. Kraepelin // *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medicin* – 1896. – Vol.52. – №6. – P.1126-1127.
149. Kraepelin, E. *Ziele und Wege der klinischen Psychiatrie* / E. Kraepelin // *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medicin* – 1897. – Vol.53. – №5. – P.840-848.

150. Kraepelin, E. Zur Diagnose und Prognose der Dementia praecox / E. Kraepelin // Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin –1899. – Vol.56. – P.254-263.
151. Kramer, K. In vitro release of [3H]5-hydroxytryptamine from fetal and maternal brain by drugs of abuse / K. Kramer, E. C. Azmitia, P. M. Whitaker-Azmitia // Brain research. Developmental brain research. – 1994. – Vol.78. – №1. – P.142-146.
152. Kretschmer, W Jr. La signification de la constitution dans les troubles psychiques / W. Jr. Kretschmer // Psychiatr – 1954. – Vol.3. – P.409-419.
153. Krevelen, van Arn. D. Problems of differential diagnosis between mental retardation and autism infantum / Van Arn. D. Krevelen // Acta Paedopsychiatrica. – 1977. – Vol.39. – P.8-10.
154. Kumar, R. A. Genetics of autism spectrum disorders / R. A. Kumar, S. L. Christian // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2009. – Vol.9. – №3. – P.188-197.
155. Lam, K. S. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. / K. S. Lam, M. G. Aman, L. E. Arnold // Research in Developmental Disabilities. – 2006. – Vol.27. – №3. – P.254-289.
156. Lau A. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. / A. Lau, M. Tymianski // Pflügers Archiv. – 2010. – Vol.460. – №2. – P.525-542.
157. Leonhard, K. Different causative factors in different forms of schizophrenia / K. Leonhard // The British Journal of Psychiatry – 1986. – Vol.149. – P.1–6.
158. Lerer, E. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition / E. Lerer, S. Levi, S. Salomon, A. Darvasi, N. Yirmiya, R. P. Ebstein // Molecular Psychiatry – 2008. – Vol.13. – №10. – P.980-988.
159. Lerman-Sagie, T. Should autistic children be evaluated for mitochondrial disorders? / T. Lerman-Sagie, E. Leshinsky-Silver, N. Watemberg, D. Lev // Journal of Child Neurology. – 2004. – Vol.19. – №5. – P.379-381.

160. Lidow, M. S. Scheduling of monoaminergic neurotransmitter receptor expression in the primate neocortex during postnatal development / M. S. Lidow, P. Rakic // *Cerebral Cortex*. – 1992. – Vol.2. – №5. – P.401-416.
161. Losh M. Current developments in the genetics of autism: from phenome to genome / M. Losh, P. F. Sullivan, D. Trembath, J. Piven // *Journal of American Association of Neuropathologists* – 2008. – Vol. 67. – №9. – P.829-837.
162. Lu P. Y. Association of visual motor processing and social cognition in schizophrenia / P. Y. Lu, Y. L. Huang, P. C. Huang [et al.] // *NPJ Schizophrenia* – 2021. – Vol.7. – №1. – P.21.
163. Lutz, J. Über die Schizophrenie im Kindesalter. Part 1. / J. Lutz // *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* – 1937. – Vol.39. – P.335-372.
164. Maenner, M. J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years / M. J. Maenner, K. A. Shaw, J. Baio [et al.] // *Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network* – 2020. – Vol.69. – №4. – P.1–12.
165. Mahler, M. S. *The Psychoanalytic Study of the Child* / M. S. Mahler // *Child Psychosis and Schizophrenia* – 1952. – Vol.7. – №1. – P.286-305.
166. Matthews, P. R. Reduced myelin basic protein and actin-related gene expression in visual cortex in schizophrenia / P. R. Matthews, S. L. Eastwood, P. J. Harrison // *PLoS One*. – 2012. – Vol.7. – №6. – e38211.
167. Maudsley H. *The Physiology and Pathology of the Mind* / H. Maudsley – D. Appleton and Company, 1872. – P.85-88
168. McBride, P. A. Serotonergic responsivity in male young adults with autistic disorder / P. A. McBride, G. M. Anderson, M. E. Hertzog [et al.] // *Archives of General Psychiatry* – 1989. – Vol.46. – №3. – P.213-221.
169. McDonald-McGinn, D. M. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) / D. M. McDonald-McGinn, K. E. Sullivan // *Medicine* – 2011. – Vol.90. – №1. – P.1-18.

170. McDougle, C. J. Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder / C. J. McDougle, S. T. Naylor, D. J. Cohen, G. K. Aghajanian, G. R. Heninger, L. H. Price // *Archives of General Psychiatry*. – 1996. – Vol.53. – №11. – P.993-1000.
171. Meador-Woodruff, J. H. Postmortem studies in schizophrenic brain. / J. H. Meador-Woodruff, S. J. Watson // *Journal of Psychiatric Research*. –1997. – Vol.31. – №2. – P.157-158.
172. Morosini, P. L. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning / P. L. Morosini, L. Magliano, L. Brambilla, S. Ugolini, R. Pioli // *Acta Psychiatrica Scandinavica* – 2000. – Vol.101. – №4. – P.323-329.
173. Morris, C. M. Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls / C. M. Morris, C. Pardo-Villamizar, C. D. Gause, H. S. Singer // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2009. – Vol. 276. – №1-2. – P.45-48.
174. Myers, S. M. Insufficient Evidence for "Autism-Specific" / S. M. Myers, T. D. Challman, R. Bernier [et al.] // *American Journal of Human Genetics* – 2020. – Vol.106. – №5. – P.587-595.
175. Nagy, Z. Perturbation of the integrity of the blood-brain barrier by fibrinolytic enzymes / Z. Nagy, K. Kolev, E. Csonka, M. Vastag, R. Machovich // *Blood Coagulation & Fibrinolysis* – 1998. – Vol.9. – №6. – P.471-478.
176. Nakatani, K. Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated endothelial cell injury / K. Nakatani, S. Takeshita, H. Tsujimoto, Y. Kawamura, I. Sekine // *Journal of Leukocyte Biology* – 2001. – Vol. 69. – №2. – P. 241-247.
177. Neumärker, K. J. Leonhard and the classification of psychomotor psychoses in childhood and adolescence / K. J. Neumärker // *Psychopathology*. – 1990. – Vol. 23. – №4. – P.243-252.

178. Oberman, L. M. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders / L. M. Oberman, E. M. Hubbard, J. P. McCleery, E. L. Altschuler, V. S. Ramachandran, J. A. Pineda // *Cognitive brain research* – 2005. – Vol.24. – №2 – P.190-198.
179. Ohira, K. Dopamine as a growth differentiation factor in the mammalian brain / K. Ohira // *Neural Regeneration Research*. – 2020. – Vol. 15. – №3. – P.390-393.
180. Opler, L. A. Structured Clinical Interview Positive and Negative Syndrome Scale (SCI-PANSS) / L. A. Opler, S. R. Kay, J. P. Lindenmayer, A. Fiszbein // *Multi-Health Systems Inc.* – 1999. – Vol.4 – P.415.
181. Pease-Raissi, S. E. Microglial-managing executive function: white matter inflammation drives catatonia / S. E. Pease-Raissi, J. R. Chan // *Journal of Clinical Investigation* – 2018. – Vol.128. – №2. – P.564-566.
182. Picci, G. A Two-Hit Model of Autism: Adolescence as the Second Hit / G. Picci, K. S. Scherf // *Clinical Psychological Science*. – 2015. – Vol.3. – №3. – P.349-371.
183. Plitman, E. Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia: a review. / E. Plitman, S. Nakajima, C. de la Fuente-Sandoval [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol.24. – №10. – P.1591-1605.
184. Potter, H.W. Schizophrenia in Children / H.W. Potter // *American Journal of Psychiatry* – 1933. – Vol.12.
185. Puzzo, I. EEG activation differences in the pre-motor cortex and supplementary motor area between normal individuals with high and low traits of autism. / I. Puzzo, N. R. Cooper, P. Vetter, R. Russo // *Brain Research* –2010. – Vol.1342. – P.104-110.
186. Rapoport, J. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited / J. Rapoport, A. Chavez, D. Greenstein, A. Addington, N. Gogtay // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* – 2009. – Vol.48. – №1. – P.10-18.

187. Rapoport, J. L. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update / J. L. Rapoport, J. N. Giedd, N. Gogtay // *Molecular Psychiatry*. – 2012. – Vol.17. – №12. – P.1228-1238.
188. Raznahan, A. Catechol-o-methyl transferase (COMT) val158met polymorphism and adolescent cortical development in patients with childhood-onset schizophrenia, their non-psychotic siblings, and healthy controls. / A. Raznahan, D. Greenstein, Y. Lee [et al.] // *Neuroimage*. – 2011. – Vol.57. – №4. – P.1517-1523.
189. Reber, M. *The Autism Spectrum: Scientific Foundations and Treatment* / M. Reber – Cambridge: Cambridge University Press, 2012.
190. Remschmidt, H. *Autismus. Erscheinungsformen, Ursachen*, ilfen Verlag C.H.Beck, 1999. / Пер. с нем. Т.Н. Дмитриевой. – М.: Медицина, 2003.
191. Robins, D. L. The modified checklist for autism in toddlers: An initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders / D. L. Robins, D. Fein, M. L. Barton, J. A. Green // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2001. – Vol.31. – P.131–144.
192. Rogers, J. P. Catatonia and the immune system: a review / J. P. Rogers, T. A. Pollak, G. Blackman, A. S. David // *Lancet Psychiatry* – 2019. – Vol.6. – №7. – P.620-630.
193. Rothmond, D. A. Developmental changes in human dopamine neurotransmission: cortical receptors and terminators / D. A. Rothmond, C. S. Weickert, M. J. Webster // *BMC Neuroscience*. – 2012. – Vol.13. – P.18.
194. Rutter M. Concept of autism / M. Rutter // *Journal of autism and Childhood Schizophrenia*. – 1978. – Vol.8. – P.139-161.
195. Rutter, M. Autism and pervasive developmental disorders: Concepts and diagnostic issues / M. Rutter, E. Schopler // *The Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 1988. – Vol.17. – P.159-186.
196. Rutter, M. *The social communication questionnaire: manual* / M. Rutter, A. Bailey, C. Lord – Western Psychological Services, 2003. – P. 104-106.

197. Schaffler, M. D. Mechanisms of Tactile Sensory Phenotypes in Autism: Current Understanding and Future Directions for Research / M. D. Schaffler, L. J. Middleton, I. Abdus-Saboor // *Current Psychiatry Reports* – 2019. – Vol.21. – №12. – P.134.
198. Schauder, K. B. Genetic Variation in Serotonin Transporter Modulates Tactile Hyperresponsiveness in ASD / K. B. Schauder, C. L. Muller, J. Veenstra-VanderWeele, C. J. Cascio // *Research in Autism Spectrum Disorders* – 2015. – Vol.10. – P.93-100.
199. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature*. – 2014. – Vol.511. – №7510. – P.421-427.
200. Schopler E. The Childhood Autism Rating Scale / E. Schopler, R. Reichler, B. Renner – Los Angeles: Western Psychological Services, 1988.
201. Schopler, E. Psychoeducational profile: Third edition (PEP-3) / E. Schopler, M. Lansing, R. Reichler, L. Marcus–Austin, TX: Pro-Ed, 2005.
202. Schwalbe, G. Lehrbuch der Anatomie des Menschen / G. Schwalbe – Erlangen, 1877. – P.81.
203. Selemon, L. D. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia / L. D. Selemon, P. S. Goldman-Rakic // *Biological Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45. – №1. – P.17-25.
204. Selye, H. Psychopathology of Human Adaptation / H. Selye – Springer, Boston, 1976.
205. Shastri A. Innate immunity and neuroinflammation / A. Shastri, D. M. Bonifati, U. Kishore // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – V. 2013. – e342931.
206. Shorter, E. Childhood catatonia, autism and psychosis past and present: is there an 'iron triangle'? / E. Shorter, L. E. Wachtel // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2013. – Vol.128. – №1. – P.21-33.
207. Siegel, B. Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders / B. Siegel – Springer, New York, 2013

208. Sodian, B. Deception and sabotage in autistic, retarded and normal children / B. Sodian, U. Frith // *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*. – 1992. – Vol.33. – №3. – P.591–605.
209. Spear, L. P. Adolescent neurodevelopment / L. P. Spear // *Journal of Adolescent Health*. – 2013. – Vol.52. – S7-13.
210. Sporn, A. L. Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? / A. L. Sporn, A. M. Addington, N. Gogtay [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2004. – Vol.55. – №10. – P.989–994.
211. Ssucharewa, G. E. Die schizoiden Psychopathien im Kindesalter / G. E. Ssucharewa // *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* – 1926.– Vol.60. – P.235–261.
212. Stahl, S. M. *Prescriber's Guide. Children and Adolescents* / S. M. Stahl. – UK: Cambridge University, 2019. – 502 p.
213. Stahlberg, O. Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders / O. Stahlberg, H. Soderstrom, M. Rastam, C. Gillberg // *Journal of Neural Transmission*. – 2004. – Vol.111. – №7. – P.891-902.
214. Stefansson, H. Common variants conferring risk of schizophrenia / H. Stefansson, R. A. Ophoff, S. Steinberg // *Nature*. – 2009. – Vol.460. – №7256. – P.744-747.
215. Stone, W. L. Use of the Screening Tool for Autism in Two-Year-Olds (STAT) for children under 24 months: an exploratory study / C. R. McMahon, L. M. Henderson // *Autism*. – 2008. – Vol.12. – №5. – P.557-573.
216. Strous, R. D. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited / R. D. Strous, Y. Shoenfeld // *Journal of Autoimmunity*. – 2006. – Vol.27. – №2. – P.71-80.
217. Szaflarski, J. Cerebral hypoxia-ischemia stimulates cytokine gene expression in perinatal rats / J. Szaflarski, D. Burtrum, F. S. Silverstein // *Stroke*. – 1995. – Vol.26. – №6. – P.1093-1100.

218. Terman, L. M. A tentative revision and extension of the Binet-Simon measuring scale of Intelligence / L. M. Terman, H. G. Childs, // *Journal of Educational Psychology*. – 1912. – Vol.3. – №2. – P.61–74.
219. Unenge Hallerbäck, M. Is autism spectrum disorder common in schizophrenia? / M. Unenge Hallerbäck, T. Lugnegård, C. Gillberg // *Psychiatry Research*. – 2012. – Vol.198. – №1. – P.12-17.
220. Upthegrove, R. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia / R. Upthegrove, G. M. Khandaker // *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. – 2020. – Vol.44. – P.49-66.
221. Van Krevelen, D.A. Early infantile autism and autistic psychopathy / D.A. Van Krevelen // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 1971. – Vol.1. – P. 82–86.
222. Vink, M. DRD2 Schizophrenia-Risk Allele Is Associated With Impaired Striatal Functioning in Unaffected Siblings of Schizophrenia Patients / M. Vink, M. de Leeuw, J. J. Luykx [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2016. – Vol.42. – №3. – P.843-850.
223. Volkmar, F. *Autism and Pervasive Developmental Disorders* / F. Volkmar – Cambridge University Press, 2019.
224. Vollenweider, F. X. A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses / F. X. Vollenweider // *Brain Research Bulletin*. – 2001. – Vol.56. – №5. – P.495-507
225. Voos, A. C. Autistic traits are associated with diminished neural response to affective touch / A. C. Voos, K. A. Pelphrey, M. D. Kaiser // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. – 2013. – Vol.8. – №4. – P.378-386.
226. Wang K. Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders / K. Wang, H. Zhang, D. Ma [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol.459. – №7246. – P.528-533.
227. Weichbrodt, R. Zur Dementia praecox im Kindesalter / R. Weichbrodt // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. – 1918. – Vol.59. – P.101–109

228. Weickert, C. S. Postnatal alterations in dopaminergic markers in the human prefrontal cortex / C. S. Weickert, M. J. Webster, P. Gondipalli [et al.] // *Neuroscience*. – 2007. – Vol.144. – №3. – P.1109-1119.
229. Weiland, I. H. Formal speech characteristics as a diagnostic aid in childhood psychosis / I. H. Weiland, D. R. Legg // *American Journal of Orthopsychiatry*. – 1964. – Vol.34. – №1. – P.91–94.
230. Weiss, L. A. Autism genetics: emerging data from genome-wide copy-number and single nucleotide polymorphism scans / L. A. Weiss // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2009. – Vol.9 – №8. – P.795-803.
231. Wetherby, A. M. Validation of the Infant-Toddler Checklist as a broadband screener for autism spectrum disorders from 9 to 24 months of age / A. M. Wetherby, S. Brosnan-Maddox, V. Peace, L. Newton // *Autism*. – 2008. – Vol.12. №5. – P.487-511.
232. WHO The ICD–10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and guidelines. – Geneva, 1994.
233. Wing, L. *Diagnosis and Assessment in Autism. Current Issues in Autism* / L. Wing – Springer, Boston, 1988.
234. Wing, L. *Early Childhood autism* / L. Wing – Oxford, 1989. – p.15-64.
235. Xue, Z. lincRNA-Cox2 regulates NLRP3 inflammasome and autophagy mediated neuroinflammation / Z. Xue, Z. Zhang, H. Liu [et al] // *Cell death and Differentiation*. – 2019. – Vol.26. – №1. – P.130-145.
236. Zinkstok, J. R. Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. / J. R. Zinkstok, E. Boot, A. S. Bassett [et al.] // *Lancet Psychiatry*. – 2019. – Vol.6. – №11. – P. 951-960.

Приложение.

Список сокращений.

- 8-oxodG (8-Oxo-2'-deoxyguanosine) – 8 - гидроксигуанозин
- ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) - план диагностического обследования при аутизме
- BFCRS (Bush-Francis Catatonia Rating Scale) – шкала кататонии
- CARS (Childhood Autism Rating Scale) – Ранговая шкала детского аутизма
- CNV (Copy number variation) – вариация числа копий
- COMT (Catechol-O-methyl transferase) - катехол-о-метилтрансфераза
- DRD2 (Dopamine receptor D2) – Рецептор дофамина D2
- DSM (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders) – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам
- FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
- GABA (gamma-Aminobutyric acid) – гамма-аминомасляная кислота
- GWAS (genome-wide association studies) – Полногеномный поиск ассоциаций
- ITC (Infant Toddler Checklist) – Лист родительской оценки детей 1-2 лет
- KIDDIE-PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale) – Шкала позитивных и негативных симптомов у детей и подростков
- LTMR (low-threshold mechanoreceptors) – низкопороговые механорецепторы
- MHC (major histocompatibility complex) – Главный комплекс гистосовместимости
- mTOR (mammalian target of rapamycin) – Мишень рапамицина у млекопитающих
- NAD⁺/NADH (Nicotinamide adenine dinucleotide) – Никотинамидадениндинуклеотид
- NMDA (N-methyl-D-aspartate) - N-метил-D-аспарат
- NRGN (neurogranin) – Нейрогранин
- OXTR (Oxytocin Receptor) – рецептор окситоцина

PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale) – Шкала позитивных и негативных симптомов

PDDST-II (Pervasive Developmental Disorders Screening Test –II) – шкала всесторонней оценки для выявления нарушений развития

PEP (Psychoeducation Profile) – Психолого-образовательный профиль

PSP (Personal and Social Performance Scale) – шкала социального функционирования

PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью

RELN (Reelin) – рилин

S100b (S100 calcium-binding protein B) – кальций-связывающий белок S100

SatIII – повтор сателлита III

SCQ (Social Communication Questionnaire) – Опросник для оценки навыков общения

SERT (Serotonin Transporter) – переносчик серотонина

SNV (Single Nucleotide Polymorphism) - Однонуклеотидный полиморфизм

STAT (Screening Tool for Autism in Toddlers) – Выявление черт аутизма на 2-м году жизни

TCF4 (Transcription factor 4) – фактор транскрипции иммуноглобулина 2

TDS (Thought Disorder Scales) - Шкала нарушений мышления

α 1-ПИ – альфа-1 протеиназный ингибитор

γ H2AX - фосфорилированная форма гистона H2AX

АД – артериальное давление

АФК – активные формы кислорода

вкДНК – внеклеточная ДНК

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВП – вызванные потенциалы

ВУИ – внутриутробная инфекция

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГМ – головной мозг

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДА – дезинтегративный аутизм,
ДА – детский аутизм
ДДУ – детское дошкольное учреждение
ДНК – динуклеотидная дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТВ – диффузионно-тензорная визуализация
ДЦП – детский церебральный паралич
ЗПР – задержка психического развития
ЗРР – задержка речевого развития
ЗШ – злокачественная шизофрения
ИП – инфантильный психоз,
ИФА – иммуноферментный анализ
КС – кесарево сечение
ЛЭ – лейкоцитарная эластаза
МКБ – международная классификация болезней
МСЭ – медико-социальная экспертиза
мтДНК – митохондриальная ДНК
ОБМ - Основной белок миелина
ПШ – приступообразно-прогредиентная шизофрения,
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РАС – расстройства аутистического спектра
СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности
ТД – тест тромбодинамики
УМО (УО) – умственная отсталость
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ЭЭГ – электроэнцефалография