

Клинико-биологические подходы к диагностике детского аутизма и детской шизофрении

Н.В. Симашкова*,

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
Москва, Россия,
simashkovanv@mail.ru

Т.П. Ключник**,

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
Москва, Россия,
klushnik2004@mail.ru

А.А. Коваль-Зайцев***,

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
Москва, Россия,
kovalzaytsev@gmail.com

Л.П. Якупова****,

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
Москва, Россия,
yakupoval@mail.ru

В статье обсуждается современное состояние проблемы мультидисциплинарного подхода к диагностике детского аутизма и детской шизофрении, дифференциации данных нозологий. Целью проведенного в «Научном центре психического здоровья» исследования является определение биологических (иммунологических и нейрофизиологиче-

Для цитаты:

Симашкова Н.В., Ключник Т.П., Коваль-Зайцев А.А., Якупова Л.П. Клинико-биологические подходы к диагностике детского аутизма и детской шизофрении // Аутизм и нарушения развития. 2016. Т. 14. № 4. С. 51–67. doi: 10.17759/autdd.2016140408

* *Симашкова Наталья Валентиновна*, доктор медицинских наук, заведующая отделом детской психиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, e-mail: *simashkovanv@mail.ru*

** *Ключник Татьяна Павловна*, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», заведующая лабораторией молекулярной биохимии «Научного центра психического здоровья», Москва, Россия, e-mail: *klushnik2004@mail.ru*

*** *Коваль-Зайцев Алексей Анатольевич*, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, e-mail: *kovalzaytsev@gmail.com*

**** *Якупова Любовь Петровна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, e-mail: *yakupoval@mail.ru*

ских), патопсихологических маркеров детского аутизма и детской шизофрении для потенциального использования в качестве дополнительного дифференциально-диагностического инструмента при клиническом обследовании пациентов. Выделяются виды когнитивного дизонтогенеза, которые различны и специфичны для детского аутизма и детской шизофрении. Своевременная ранняя диагностика аутизма имеет важное значение для последующей абилитации. Абилитация детей может строиться на основе выявления зоны ближайшего развития, позволяющей адекватно и грамотно подбирать индивидуальные коррекционные программы непосредственно для каждого ребенка. В свою очередь, выявление зоны ближайшего развития может производиться с помощью мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: детский аутизм, расстройства аутистического спектра, детская шизофрения, диагностика, клинические маркеры, биологические маркеры, патопсихологические маркеры, когнитивный дизонтогенез.

Расстройства аутистического спектра (РАС) и детская шизофрения (ДШ) представляют наиболее сложные, дискуссионные проблемы современной психиатрии и смежных наук. Актуальность их нозологической дифференциации составляет первостепенную проблему медицины в связи с высокой распространенностью в детской популяции РАС (62 на 10 000, ВОЗ, 2014 г.), а ДШ (1,66 на 10 000 в РФ, 2012 г.), трудностями диагностики, с нарушениями социализации и недостаточной изученностью патогенеза [16].

При том, что еще в 80-е годы прошлого века L. Kolvin (1971), M. Rutter (1972) разделили детские психозы на детский аутизм (ДА), шизофрению и дезинтегративный психоз, до настоящего времени в мире сохраняется дискуссия о принадлежности психотических форм РАС к шизофрении [16, 17, 23].

Возвращаясь к истории вопроса, следует отметить, что E. Bleuler (1911) охарактеризовал аутизм при шизофрении как «отрыв от реальности вместе с относительным или абсолютным преобладанием внутренней жизни» для обозначения избегания социальной жизни, которое наблюдается у взрослых людей, больных шизофренией. Более того, уход больного в мир фантазий он обозначил термином «аутизм» и диагностировал аутизм у любых психотиков эндогенного и органического происхождения. Будучи одним из первичных расстройств, аутизм характеризуется им как шизофренический способ существования. Блейлер именно в аутизме видел начало, создающее болезнь и источник возникновения других психических нарушений. Совпадающая с манифестацией болезни аутистическая трансформация личностного мира, изменившееся восприятие собственного Я и окружающего, наполненного новым смыслом и скрытыми значениями, переживается как катастрофа [22].

Применение данного понятия к картине аутистического расстройства у детей началось практически в одно и то же время. В 1943 г. L. Kanner в Балтиморе использовал термин «аутизм», введенный Bleuler, для описания «патогномичного расстройства общего развития», которое проявляется неспособностью детей устанавливать нормальный контакт с людьми и адекватно реагировать

на ситуации с начала жизни. Он описал 11 пациентов с «крайним аутичным одиночеством» и «навязчивым стремлением к однообразности». Полгода спустя H. Asperger (1944) в Вене употребил термин «аутизм» в таком же ключе в публикации «Аутичные психопаты детского возраста», в которой он описал мальчиков с высоким интеллектом и расстройством способности контактировать с окружающими. Авторы независимо друг от друга начали использовать данное понятие в рамках проблемы аутизма, вынося его частично за рамки шизофрении. Из-за отсутствия единых диагностических критериев оставалось неясным, являются ли аутизм и детская шизофрения разными названиями одного расстройства или же они представляют собой разные, возможно, перекрывающиеся нозологии с характерной симптоматикой, манифестацией и течением. К сожалению, L. Kanner приложил руку к этой путанице, так как, с одной стороны, он недооценил разницу между его «аутизмом» и «детской шизофренией» у Potter (1933), Lutz (1937), Bender (1942). У его пациентов было врожденное нарушение способности формировать нормальный, биологически обусловленный эмоциональный контакт с окружающими, а дети с шизофренией демонстрировали нормальное развитие до определенного момента появления психотических симптомов. С другой стороны, L. Kanner считал аутизм психотическим феноменом, возможно, самым ранним проявлением шизофренического процесса. Правомерность отнесения к болезням шизофренического спектра синдрома Каннера (СК) вызывает значительные сомнения в связи с тем, что СК не имеет с шизофренией общих механизмов симптомообразования, ни свойственной шизофрении прогрессивности, ни сходства самого феномена аутизма [16; 25].

К этой неоднозначности клинических оценок решили подойти с двух сторон. Британская рабочая группа по шизофреническому синдрому в детстве постаралась определить общие факторы у детей с психозами (Creak et al., 1961), тогда как рабочая группа ВОЗ, возглавляемая M. Rutter (1968), постаралась разделить эти два явления в детской психиатрии. Подборка специализированной литературы вошла в исторический обзор «Детские психозы

и шизофрения» W. Parry-Jones (2001). На данном этапе развития науки представители детской психиатрии, описав ДА как самостоятельную полиэтиологическую болезнь, не родственную эндогенным психозам, оставив определяющим за данным феноменом нарушение контактов пациента с внешним миром, сумели радикально отделить его от шизофрении, переведя в раздел детского аутизма. Начиная с поздних работ L. Kanner, Eisenberg (1958) по настоящее время, уточняются и изучаются преимущественно неспецифические симптомы аутизма: кататоническое возбуждение с определенным набором двигательных стереотипий, извращение аппетита с разными формами нарушений пищевого поведения и другими нарушениями поведения у больных с РАС [16].

Обсуждение связи аутизма и шизофрении далее осложнялось имеющимися диагностическими классификациями. В справочнике 1952 г. по диагностике и статистике психических расстройств *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — (DSM-I)* у детей с симптомами аутизма диагностировалась «шизофреническая реакция детского типа». В *DSM-II* (1968) симптомы стремления к уединению, отстраненность, сенситивность, робость и застенчивость, а также общая неспособность устанавливать близкие межличностные взаимоотношения описывались как «реакция ухода в детстве». В *DSM-III*, МКБ-9 (1980) «Ранний детский аутизм» (299.0), как отдельная нозологическая единица, был выделен в рубрике 299 — «Психозы, специфичные для детского возраста» и разделен с «Шизофренией, детский тип» — 299.91.

Детская форма шизофрении в МКБ-10 (1994) не упоминается. В США детскую шизофрению крайне редко ставят до 14-летнего возраста, в странах Европы — ранее 9 лет. Детская шизофрения в МКБ-10 (1994, 1995) не внесена и в «Общие нарушения психического развития» (F84). В связи с чем в МКБ-10 в РФ (1999) был введен специальный раздел — «шизофрения (детский тип)» — F20.8xx3. В него вошли тяжелые, «ядерные» формы шизофрении: кататоническая, гебефреническая, параноидная [10].

В 80-е годы прошлого столетия L. Wing ввела понятие «аутистический спектр», или континуум заболеваний, сопровождающихся нарушениями общения, социального взаимодействия, социального понимания и воображения. Аутистический континуум включает генетически и клинически разнородные психические расстройства, объединенные признаком нарушенного социального взаимодействия. В 2011 г. в ФГБНУ НЦПЗ континуум аутистических расстройств представлен в форме «спектра аутистических расстройств» (Симашкова Н.В., 2011, 2013). В классифика-

ции Американской психиатрической ассоциации (DSM-V, 2013) представлена рубрика «Расстройства аутистического спектра» (РАС) с шифром 299.00 (F84.00). Уточняется, что проявления заболевания сильно различаются в зависимости от тяжести аутизма, уровня развития и хронологического периода, поэтому используется термин «спектр». «Тяжесть состояния» проявляется в ухудшении и ограничении социального взаимодействия, в повторяющейся картине поведения. Если в клинической картине присутствует кататония, то отдельно указывается «кататония, связанная с РАС» [24].

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о сущности аутизма: что это — отдельный симптом, негативный синдром или нозологическая форма, болезнь (Красильников Г.Т., 1996; Башина В.М. и др., 1999). В.М. Башина (2009) к детскому аутизму эндогенному отнесла «детский аутизм процессуальный, психотический», подразделив его (основываясь на временном принципе МКБ-10) на: 1) формирующийся с началом от рождения до 3 лет (ранняя детская шизофрения, инфантильный психоз); 2) формирующийся в связи с развившимся шизофреническим психозом от 3 до 6 лет [3].

Rapin в 1996 выделил «регрессивный аутизм» в относительно небольшой группе больных с РАС (10–20%), с классическими симптомами аутизма и наступающей деградацией психики в возрасте 16–24 месяцев жизни, на фоне нормального развития или аутистического дизонтогенеза. У части этих больных периодически возникали эпилептическая активность на электроэнцефалограмме, преимущественно в ночные часы, и редкие судорожные припадки. Исход при этой форме РАС был крайне тяжелым (Симашкова Н.В., 2013; Gillberg Ch., 2000), с формированием олигофреноподобного и психоорганического дефекта [14; 24]. Ch. Gillberg (2009) считает, что этот тип, иногда называемый «регрессивным аутизмом», является отдельной нозологической единицей, более близкой к детскому дезинтегративному расстройству, чем к варианту аутизма, описанному Каннером. По нашему мнению, описанное расстройство соответствует «галопирующей форме шизофрении» по Т.П. Симсон (1948), когда «процесс, начавшись очень бурно и остро, чрезвычайно быстро приводит к тяжелой деградации психики, которая сохраняется в ремиссии с чертами диссоциации на раннем этапе и сглаживанием ее в отдаленном периоде болезни». Описанное расстройство также соответствует ранней детской злокачественной шизофрении с «регрессивными (негативными) расстройствами» — по В.М. Башиной (1989) и «дефект-психозам» — по G. Huber (1979), ко-

торые развиваются по типу «шизофренической катастрофы» уже в первые 6–36 мес. болезни с ранним формированием олигофреноподобного дефекта. При выявленной феноменологической «универсальности» аутизма в детском возрасте (Тиганов А.С., Башина В.М., 2005) как одинаковости его клинических проявлений при разных заболеваниях, оставалось неясным, что лежит в основе этой общности как с психопатологических, так и с патогенетических позиций. Однако перечисленные L. Kanner и Н. Asperger симптомы аутизма у детей настолько точны, что они практически не отличаются от используемых в настоящее время основных диагностических критериев в МКБ-10 [2; 14; 15; 16].

«Когнитивная» гипотеза, наоборот, в последние годы развивается, касаясь в основном таких сфер РАС как нарушения социализации и коммуникации, при этом неизбежно затрагиваются и эмоциональные аспекты болезни. Важно, что эта теория тоже опирается в своих предпосылках на биологическую основу, а именно на открытие в мозге высших животных и человека системы зеркальных нейронов (Di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996). Зеркальные нейроны — это группы клеток (MNS) коры мозга, которые активируются как при выполнении действия, так и при наблюдении за действием другого человека, т.е. функционально они связаны с процессами подражания. Подражание является одной из базовых форм обучения и играет основную роль в приобретении моторных, коммуникативных и социальных навыков. Предполагается, что через подражание системы MNS могут играть важную роль в способности понимать действия других людей, а также намерения и эмоции, которыми они в своих действиях руководствуются. Это достигается через механизмы моделирования восприятия в собственной моторной и лимбической системах (Oberman, Ramachandran, 2007), что обеспечивает основу для развития способов социализации, включая имитацию, понимание чужого сознания, эмпатию (способность к сопереживанию) и язык. В многочисленных исследованиях последних лет показано, что у людей с детским аутизмом работа системы зеркальных нейронов нарушена, и это может влиять на их способность моделировать восприятие других индивидуумов (Oberman, Ramachandran, 2007; Williams et al., 2001; Baron-Cohen, 2001). Неправильное функционирование MNS-систем, возникшее, возможно, в результате комбинации генетических факторов и неблагоприятных факторов окружающей среды, может приводить к нарушению представления «я — другие» и быть причиной социального и коммуникативного дефицита у больных с РАС (Williams et al., 2001). Способность увидеть

мир с точки зрения другого человека обозначают в литературе термином «theory of mind» — «модель психического», или «понимание чужого сознания» (Premack, Woodruff, 1978; Baron-Cohen, 1989). Под этим термином подразумевают способность оценить весь набор психических состояний — намерений, желаний, надежд, эмоций, которые являются причиной действий другого индивидуума. Такой способности нет у детей с ДА, они часто неправильно понимают желания и поведение окружающих (Gillberg C., 2000), относятся к ним как к неодушевленным предметам [16; 26; 32]. Поскольку им сложно оценить поведение других людей, они пребывают в растерянности в тех ситуациях, когда необходимо догадываться о намерениях, знаниях и эмоциях других. Что касается эмоциональной отзывчивости (эмпатии), то у больных, страдающих аутизмом, обнаруживается низкая активность премоторных зеркальных нейронов и отделов мозга, связанных с эмоциями (Dapretto M. et al., 2006): с островком и миндалиной [14]. Для оценки нарушений в работе системы зеркальных нейронов и активности разных отделов мозга при РАС используются данные функциональной нейровизуализации. Часто применяется также ЭЭГ метод, который позволяет изучать изменения мю-ритма, связанные либо с собственной двигательной активностью, либо с наблюдением за чужими действиями. Таким образом, гипотеза зеркальных нейронов (Косоногов, 2009) позволяет объяснять с сугубо естественнонаучной точки зрения такие явления социальной жизни как подражание, эмпатию, понимание чужого сознания, и вскрывает нейрофизиологические механизмы ДА [16; 18].

По фенотипической картине ДА и ДШ близки, имеют сходный клинический уровень продуктивных малоспецифических кататонических нарушений, социальную дезадаптацию, доманифестный дизонтогенез. Однако при ДШ, помимо кататонических расстройств в приступах, отмечаются и другие общие критерии шизофрении: бред, галлюцинации, элементы синдрома Кандинского-Клерамбо (МКБ-10, 1994). В круге негативных нарушений при ДШ уже на доманифестном этапе присутствуют признаки регресса, схизиса, неадекватность эмоциональных реакций. В ремиссии сохраняются двигательные стереотипы, тяжелый аутизм, когнитивный дефект. Течение болезни прогрессирующее. При ДА кататонический синдром занимает основное место в структуре приступа, сменяется нажитым гиперкинетическим — в ремиссии, когда смягчаются аутизм и когнитивный дизонтогенез, прослеживается положительная динамика течения болезни [10; 12; 13; 14; 16].

До настоящего времени в мире не существует четких объективных показателей для нозологи-

ческого разграничения ДА и ДШ. К тому же вся история изучения расстройств аутистического спектра прошла под знаком совместной работы врачей, психологов, педагогов. Больные, описанные Г. Аспергером и Л. Каннером, обязательно осматривались психологами. С психологических позиций, среди нарушений различных сфер психики у них выявлены нарушения общения и социализации, эмоционального развития, изменение этапов становления и функций речи, игровой деятельности, становления и протекания основных психических процессов (восприятия, мышления, памяти). В контексте отечественного подхода к ДА принято относить его к нарушениям развития — психическому дизонтогенезу, искаженному типу по В.В. Лебединскому [9], основной особенностью которого при ДА является диссоциированность, рассогласованность темпов и уровня развития различных сфер, в сочетании с ретардацией, опережением или нормальным развитием каждой составляющей психики [3; 7; 8].

При детском аутизме наиболее отчетливо проявляется асинхрония формирования функций и систем: развитие речи нередко обгоняет развитие моторики, тогда как при ДШ речь часто отстает, «абстрактное» мышление опережает развитие наглядно-действенного и наглядно-образного. Раннее развитие формально-логического мышления усиливает способность к абстракции и способствует безграничным возможностям для умственных упражнений, не ограниченных рамками социально значимых оценок. При ДШ, как правило, у детей наблюдается диссоциированная ретардация интеллектуального развития наряду с грубыми нарушениями в отдельных сферах интеллектуального развития. Cienfuegos A. et al. (1999) отмечают, что при ДА нарушается точность обработки фонетической информации, и полагают, что дефицит точности фонетической обработки информации может существенно влиять на когнитивную дисфункцию при ДА [7].

С клинической точки зрения нарушения мышления не являются специфическими для РАС. При ДА ряд отечественных и зарубежных исследователей отмечали особенности мышления, тогда как при ДШ указывали на явления расщепления (схизиса). Больные с ДШ при патопсихологическом обследовании выбирали второстепенные признаки, детали при невозможности выделить существенные, главные, категориальные признаки. У больных отмечалась сниженная способность к окончательной формулировке, наблюдалось соскальзывание по линии побочных связей, часто приводящее к неправильным выводам [4].

С.Я. Рубинштейн представила экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что де-

тям, страдающим ДА, доступен высокий уровень обобщения, но вместе с тем они допускают такие ошибки в выполнении заданий, которые свидетельствуют о непоследовательности суждений и искажении процесса обобщения, разноплановости и нарушении целенаправленности мышления. Очевидна связь речи и мышления при нормальном онтогенезе и при ДА. Отсутствие коммуникативной и регулирующей функции речи при аутистическом расстройстве приобретает искаженный характер. При выполнении теста Векслера дети с ДА обычно показывали большой разрыв между показателями невербального и вербально-логического интеллекта. Неудивительно, что даже интеллектуально сохранный ребенок, страдающий аутизмом, при выполнении тестов на интеллект в результате получал балл, соответствующий детям с ЗПР или с умственной отсталостью. В то же время у многих детей с синдромом Аспергера более выражены проблемы с предметной деятельностью, в результате чего вербально-логическое мышление оказывается более развитым, нежели наглядно-действенное. Важную роль в особенностях мышления играло также отсутствие переживания себя как активного участника процесса, в результате чего ребенок при возникновении схожей проблемной ситуации не был способен воспользоваться собственным прошлым опытом. Искажение самосознания также выступало в качестве одной из основных причин нарушения мотивационного аспекта мышления, отсутствия целенаправленности, недостаточности ориентировки текущей деятельности на результат [4; 7].

В 80-е и 90-е годы прошлого века появился ряд публикаций психологов когнитивного направления, выделяющих в качестве основного дефекта (первопричины аутизма) дефицитарность определенных когнитивных процессов (Wagon-Cohen S., Leslie A., Frith U., 1986). Недоразвитие когнитивных процессов, ответственных за символическую репрезентацию объектов и событий, неспособность одновременно удерживать в памяти реальные и символические свойства предметов (Leslie A., 1991), включали проблемы с символическим опосредованием, символической игрой и пониманием психической компоненты других детей (их намерений, желаний, возможности ошибочного мнения и пр.), юмора и дословного понимания метафор, образных выражений. При этом отмечается, что без специальных занятий ребенок с ДА обучиться самостоятельно этому не способен [16]. Как отмечает ряд зарубежных исследователей, многим детям с ДА в целом доступны такие операции как соотношение, классификация, обобщение, понимание причинно-следственных связей и пр. Основная трудность состояла в активном

использовании имеющихся знаний и навыков в обыденной жизни, в ситуациях непосредственного общения с другими людьми, т.е. в переносе и модификации их в любой новой ситуации [14].

Экспериментальное исследование Sponheim S. et al. (2003), направленное на изучение операционной стороны мышления, а именно абстрагирования, сравнения, обобщения, на материале интерпретации пословиц, обнаружило, что способность к абстрагированию и так называемому сверхобобщению позитивно коррелирует с общим уровнем развития пациентов.

Дифференциальная патопсихологическая диагностика ДА не должна сводиться лишь к оценке умственных способностей (величине IQ). Данные об интеллектуальном развитии следует рассматривать только в контексте особенностей общего психического развития ребенка. Помимо этого, особое внимание необходимо уделять уровню сформированности произвольной регуляции поведения, и в первую очередь регуляции, связанной с ориентировкой на других детей, и социальным мотивам [16].

С 2005 года и по настоящее время в ФГБНУ НЦПЗ на базе отдела детской психиатрии проводится патопсихологическое дифференциально-диагностическое исследование ДА и ДШ. Выявлены диагностические патопсихологические маркеры, характерные для той или иной нозологии. Профили больных квалифицируются в рамках различных видов когнитивного дизонтогенеза [4]. Экспериментальные исследования состояния восприятия, мышления и мелкой моторики больных посредством применения Психологообразовательного теста (Psychoeducational Profile – РЕР) и батареи патопсихологических методик («Фигуры Липера», «Идентификация формы», «Конструирование объектов», «Малая предметная классификация») подтверждают (Коваль-Зайцев А.А., 2010) соответствие результатов РЕР и патопсихологических методик в диагностике когнитивного дизонтогенеза [7; 8; 30]. По материалам оценки выделены три вида когнитивного дизонтогенеза у детей с аутистическими расстройствами: искаженный, дефицитарный и регрессивный с выраженным когнитивным дефектом. Первый отличался диссоциированным по сравнению с нормой психическим развитием (без грубого отставания, за исключением мелкой моторики); второй характеризовался выраженной диссоциацией в развитии разных сфер психической деятельности при определяющем значении ретардации. Данные виды когнитивного дизонтогенеза были характерны для больных с ДА. В свою очередь, третий вид когнитивного дизонтогенеза отличался выраженным регрессом когнитивных функций

и формированием олигофреноподобного дефекта и был характерен для больных ДШ [7; 8].

Необходимо отметить, что когнитивный дизонтогенез при ДА представлял собой сочетание ретардации и акселерации. Дети с искаженным видом когнитивного дизонтогенеза не обнаруживали отставания в развитии по «шкале восприятия» РЕР и были успешнее по результатам выполнения патопсихологических методик. Дети с дефицитарным видом когнитивного дизонтогенеза имели диссоциацию операционного и предметно-содержательного компонентов мышления и восприятия. Дети с регрессивным видом когнитивного дизонтогенеза (больные ДШ) имели выраженную дезинтеграцию и грубое отставание операционного и предметно-содержательного компонентов мышления и восприятия. При этом предметно-содержательный аспект мышления у всех больных имел более выраженное отставание, чем аналогичный компонент гнозиса [7; 8].

Многочисленными исследованиями показана вовлеченность иммунных (как воспалительных, так и аутоиммунных) реакций в патогенез расстройств аутистического и шизофренического спектра [1; 5; 6; 14; 16]. В крови пациентов выявляются различные маркеры воспаления: повышенный уровень провоспалительных цитокинов [5; 6], белков острой фазы [20]; изменение активности протеолитических ферментов, ответственных за сосудистую проницаемость [5; 6; 16], а также повышенный уровень аутоантител к нейроантигенам [1; 5; 6; 14; 16]. Механизмы выявляемых иммунологических отклонений при РАС, шизофрении и других нарушениях развития центральной нервной системы в настоящее время не вполне ясны. Предполагается, что эти изменения отражают реакцию иммунной системы на патологический процесс в мозге, которая направлена на восстановление нарушенного гомеостаза. Вместе с тем, не исключается также возможность нарушений (в том числе, генетически обусловленных) в самой иммунной системе. Эта проблема, помимо фундаментального патогенетического аспекта, имеет также важное прикладное значение: количественная оценка уровня воспалительных маркеров и (или) аутоантител к нейроантигенам в крови пациентов может улучшить надежность диагностики и обеспечить лабораторный мониторинг развития заболевания, т.е. использоваться для персонализированного ведения пациентов.

Значительно различаются при ДА и ДШ и функциональные характеристики ЦНС, оцениваемые по нейрофизиологическим параметрам. Здесь также наблюдается корреляция тяжести клинической картины и степени нарушения ЭЭГ. В клинической ЭЭГ отрицательным воздействием

на биоэлектрическую активность мозга считается уменьшение мощности альфа-ритма и увеличение мощности медленных ритмов тета-дельта диапазонов. И то, и другое имеет место в период регрессивных приступов при ДШ, причем такой паттерн как доминирование ритмической тета-активности, у здоровых детей вообще не встречается. Зато этот ритм является «визитной карточкой» для тяжелых заболеваний с распадом высших психических функций и для больных со значительной задержкой развития. Это позволяет считать тета-ритм маркером состояния регресса при ДШ. Он достоверно обнаруживается при данном расстройстве. Наблюдается также корреляция между количественной мерой ритма и клиническим проявлением регресса — при улучшении состояния его выраженность уменьшается. Но уменьшение бывает незначительным, и у больных данной группы тета-ритм, как правило, сохраняется длительное время, что позволяет говорить о неблагоприятном прогнозе. При психотической форме детского аутизма — инфантильном психозе с кататоническими расстройствами отсутствие тета-ритма и присутствие регулярного альфа-ритма в приступе является благоприятным прогностическим признаком. В качестве дополнительного маркера этого заболевания может выступать выраженный сенсомоторный ритм, который появляется в период ремиссии, когда кататонические расстройства замещаются нажитым гиперкинетическим синдромом. Можно отметить, что этому ритму отводится значительная роль в современных гипотезах, связывающих патогенез РАС с нарушениями в работе системы зеркальных нейронов [16; 18; 32].

По данным патопсихологических исследований, инфантильный психоз (ИП) и ДШ имеют разные исходы когнитивных нарушений: сохранение стабильного когнитивного дефекта при детской шизофрении и частичную нивелировку когнитивного дизонтогенеза при детском аутизме [4; 7; 12; 16].

В связи с этим своевременным и актуальным является поиск биологических маркеров, наряду с базисными психопатологическими, для объективного подтверждения разной нозологической принадлежности указанных расстройств, дифференцированной абилитации.

Определение диагностических маркеров ДА и ДШ

Цель проведенного исследования — определение диагностических биологических (иммунологических и нейрофизиологических), патопсихологических маркеров ДА и ДШ для потенциального

использования в качестве дополнительного дифференциально-диагностического инструмента при клиническом обследовании пациентов.

Материалы и методы

Исследовательские работы проведены в отделе детской психиатрии (заведующая — доктор мед. наук Н.В. Симашкова); в лаборатории молекулярной биохимии (заведующая — доктор мед. наук, профессор Т.П. Ключник); лаборатории нейрофизиологии (заведующий — доктор биол. наук, профессор А.Ф. Изнак) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья».

Были обследованы 130 пациентов детского возраста с детским аутизмом и детской шизофренией: 1 группа — детский аутизм, инфантильный психоз (ИП) (F84.02) — 83 человека (57 мальчиков и 26 девочек в возрасте 5 [4–6] лет); 2 группа — «Шизофрения, детский тип» (ДШ) — F20.8xx3 — 47 человек (29 мальчиков и 18 девочек в возрасте 11 [8–13] лет). «Шизофрения, детский тип» — F20.8xx3 по МКБ-10 (1994), адаптированной в Российской Федерации в 1999 году.

Контрольную группу составили 67 соматически и психически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами исследуемых групп.

Критерии включения:

- возраст пациентов — 3–15 лет;
- расстройства аутистического спектра (МКБ-10, 1999);
- инфантильный психоз (F84.02) при детском аутизме;
- детская шизофрения (F20.8)

Критерии исключения:

- непсихотические формы расстройств аутистического спектра (синдром Аспергера, синдром Каннера, атипичный аутизм, синдром Ретта);
- клинические и лабораторные признаки наличия острых и хронических инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

В работе использовались клинико-психопатологический, клинико-динамический, нейрофизиологический, иммунологический, патопсихологический, психометрический методы.

Для количественной оценки выраженности детского аутизма использовали шкалу (Childhood Autism Rating Scale — **CARS** [29]. Выраженность кататонических расстройств оценивали по шкале кататонии **BFCRS** [21]. При клиническом обследовании пациентов с расстройствами шизофренического спектра использовалась психометрическая шкала **PANSS**, адаптированная для детского возраста. Для всех пациентов использовалась оценка тяжести по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale — Severity **CGI-S**), [31].

Иммунологическое обследование. Определяли следующие иммунологические показатели сыворотки крови, вовлеченные в процесс развития и функционирования нервной системы: энзиматическую активность ЛЭ, функциональную активность α 1-ПИ, уровень аутоантител к фактору роста нервов (аАТ-ФРН) и основному белку миелина (аАТ-ОБМ). Активность ЛЭ определяли энзиматическим методом с использованием специфического субстрата N-терт-бутокси-карбонил-аланин- β -нитрофениловый эфир (ВОС-Ala-ONp) и оценивали в нмоль/мин-мл [1; 5], функциональную активность α 1-ПИ — спектрофотометрическим методом и оценивали в ИЕ/мл [5; 16]. Для определения уровня аАТ-ФРН и аАТ-ОБМ использовали иммуноферментный анализ [1; 5; 16]. Титр антител оценивали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.).

Нейрофизиологическое исследование включало регистрацию электроэнцефалограмм (ЭЭГ) от 16 областей (затылочных, теменных, центральных, лобных и трех височных обоих полушарий, а также двух сагиттальных — центральных и теменных). Electrodes располагались по стандартной международной системе 10–20%. Использовали монополярную схему регистрации с референтными объединенными ушными электродами. Запись ЭЭГ и дальнейший статистический анализ осуществляли с помощью компьютерной системы NeuroKM (Россия). Анализировались очищенные от артефактов участки записи у пациентов, находящихся в состоянии бодрствования с закрытыми глазами. Обработка данных включала спектральный анализ и ЭЭГ-картирование в диапазоне от 0.5 до 30 Гц с использованием метода быстрого преобразования Фурье. Проводилось сравнение спектров мощности ЭЭГ каждого ребенка с нормативной базой данных своего возраста (Z-критерий) и сравнение по критерию Стьюдента связанных групп ЭЭГ-файлов [18].

Патопсихологическое обследование проводили с помощью психологообразовательного теста — Psychoeducational Profile, PEP [30] — комплексной оценки по 12 субшкалам психического возраста, когнитивных функций и выраженности аутизма дошкольников с расстройствами аутистического спектра, умственным недоразвитием. Шкала PEP включает тесты по 7 когнитивным сферам и параметрам психической деятельности ребенка: «подражание», «восприятие», «тонкая моторика», «крупная моторика», «зрительно-двигательная координация», «исполнительские когнитивные функции», «вербальные когнитивные функции». Наряду с указанной оценкой, PEP позволяет оценить выраженность аутистических расстройств по 5 аутистическим сферам: «аф-

фект», «взаимоотношения», «использование материала», «сенсорные модели», «речь». Помимо этого использовались следующие патопсихологические методики: 10 слов; парные ассоциации; таблицы Шульте; методика Когана; тест цветных дорожек; шифровка; графические пробы (рисунок себя, семьи, РНЖ); малая классификация предметная; пересечение классов; включение подкласса в класс; конструирование объектов; направленные вербальные ассоциации; распознавание эмоционально выразительных движений, поз и жестов; фигуры Липера; идентификация формы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических статистических программ Statistica-7 (для Windows, StatSoft, Inc, США). Mann-Whitney U-тест использовался для сравнения двух независимых групп. Данные представлены в виде медианы (5-й процентиль, 95 процентиль). Был использован уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Психопатологическая оценка больных ДА. Манифестные кататонические приступы возникают в первые 3 года жизни на фоне диссоциированного дизонтогенеза или нормального развития. Кататонические расстройства (КР) в форме двигательного возбуждения занимали ведущее место в приступе, носили генерализованный характер (бег по кругу, из угла в угол, подпрыгивания, раскачивания, карабканье наверх, атетоз, потряхивания кистями, ходьба с опорой на пальцы ног, изменчивый мышечный тонус). Находясь большую часть дня в движении, часть больных ложились на короткое время на пол, кресла, затем вновь продолжали движения. У них были выражены вегетативные реакции, потливость. Моторное возбуждение сопровождалось негативизмом. Речь была смазанная, бессвязная, с персеверациями, эхолалиями. Дети не нуждались в общении с окружающими, родными и близкими, часто «охраняли собственную территорию», при вмешательстве — возникали агрессия, плач. Сочетание кататонии с аутизмом приостанавливало физиологическое развитие ребенка на протяжении приступа, способствовало формированию диссоциированной задержки психического развития. Продолжительность манифестных приступов ИП 2–3 года [16].

В ремиссии у больных ведущим являлся гиперкинетический синдром как вторичное расстройство на выходе из кататонии. Дети не могли усидеть на месте, бегали, прыгали, «крутились» во время занятий. Избыточная двигательная активность у пациентов сочеталась с импульсивностью,

нарушениями внимания, моторной неуклюжестью (нарушением соразмерности движений, расстройством ритма и темпа в сложных движениях, при организации движений в пространстве), психопатоподобными нарушениями (удерживание стула, мочеиспускания, особенностями пищевого поведения). В ходе абилитации у больных к 7–9 годам жизни в большинстве случаев преодолевалась задержка психического развития, когнитивный дизонтогенез сохранялся. При эмоциональном напряжении возникал мимолетный «комплекс оживления» с резидуальными однообразными навязчивыми движениями, которые удавалось прервать замечанием, переключить на другие виды движений [11; 13; 15].

Глубина аутизма определялась с помощью шкалы количественной оценки CARS (Shopler E. et al., 1988): в психозе 46 баллов (тяжелый аутизм), а в ремиссии — достоверно уменьшалась — 32,8 балла [29]. Исход благоприятный: 6% больных выздоравливали, у 50% отмечался высокофункциональный аутизм, у 46% — отчетливое посттерапевтическое улучшение.

Во второй группе больных с **детской шизофренией** на момент обследования позитивные нарушения исчерпывались кататоническими (гиперкинетическими, реже — гипокинетическими и парциальными), бредовыми, галлюцинаторными проявлениями, рудиментами синдрома Кандин-

ского-Клерамбо; негативные — тяжелым аутизмом, эмоциональным снижением, регрессом, астенией; когнитивные — нарушениями мышления, снижением познавательной активности (когнитивный дефект, олигофреноподобный дефект). По мере снижения остроты состояния у больных сохранялись резидуальные кататонические нарушения в форме подкорковых протопатических двигательных стереотипий, вытеснявшие целенаправленные движения, тяжелый и крайне тяжелый аутизм.

Как и следовало ожидать, в группе пациентов с диагнозом «шизофрения, детский тип» преобладали негативные нарушения, что может свидетельствовать о личностной и когнитивной дефицитности больных, а также о неблагоприятном исходе болезни с ранним формированием олигофреноподобного дефекта [1; 2; 10; 16; 22].

Детский аутизм и детская шизофрения относятся к разным нозологическим категориям. Однако следует заметить, что атипичный детский психоз (АДП), занимающий в РАС по данным ФГБНУ НЦПЗ 12%, пересекается с ДШ в 8%.

Клиническая (психопатологическая) дифференциация инфантильного психоза при ДА и ДШ представлена в табл. 1.

Психометрическое подтверждение клинических данных представлено в табл. 2, 3.

Спектр аутистических расстройств и ДШ



Таблица 1

Клиническая дифференциация ДА и ДШ

Диагнозы по МКБ-10 Расстройства	Детский аутизм, инфантильный психоз (F84.02)	Детская шизофрения (F20.8)
Позитивные нарушения: кататонический синдром (малоспецифический)	+	+
Другие позитивные нарушения: бред, галлюцинации, элементы Кандинского-Клерамбо	–	+
Негативные нарушения: а) аутизм б) эмоциональное снижение в) регресс	Тяжелый аутизм в приступе; легкий/умеренный в ремиссии Эмоциональная сфера развивается по мере течения болезни –	Тяжелый аутизм в приступе, крайне тяжелый в ремиссии, на протяжении болезни Эмоциональная сфера уплощается по мере течения болезни +
Когнитивные нарушения	Когнитивный дизонтогенез с наибольшим искажением в речевой сфере	Когнитивный дефект
Прогноз	Положительная динамика в течении болезни с исходом в «высокофункциональный аутизм» в 50 %, в 6 % – «практическое выздоровление», в 44 % – регрессионное течение со смягчением аутизма	Прогрессирующее с ранним формированием необратимого олигофреноподобного дефекта

Таблица 2

Психометрические показатели в группе детей с ДА-инфантильным психозом (медиана [25; 75 перцентили])

Исследуемые группы	Диагнозы по МКБ-10	CARS, баллы	ВFCRS, баллы
ИП (n=102)	Инфантильный психоз при детском аутизме (F84.02)	45* [42; 50]	35** [30; 37]
психоз (n=69)		46^^ [42; 52]	35,5^^ [32; 37]
ремиссия (n=33)		41,5 [37; 44]	26 [25; 33,5]

Примечание: * – p < 0,01; ** – p < 0,0001 – достоверные различия по сравнению с эволютивно-конституциональным аутизмом (ЭА); ^ – p < 0,05, ^^ – p < 0,01 – достоверные различия по сравнению с ремиссией.

Таблица 3

Психометрические показатели при ДШ

Кол-во больных	Диагнозы по МКБ-10	PANSS P баллы	PANSS N баллы	PANSS G баллы
47	Шизофрения, детский тип (F20.8xx3)	20[17; 22]	45[37; 47]	54[48; 56]

Из приведенных данных очевидно, что в группе пациентов с ИП преобладают позитивные нарушения кататонического круга. Общий ре-

зультативный балл шкалы кататонии в среднем по выборке равен 35, что соответствует тяжелой степени кататонических расстройств. В ремиссии

этот показатель снизился до 26, что указывает на положительную динамику и хороший ответ на проводимую психофармакотерапию.

В группе пациентов с диагнозом «шизофрения, детский тип» преобладали негативные нарушения, что может свидетельствовать о личностной и когнитивной дефицитарности больных, а также о неблагоприятном исходе болезни.

У всех пациентов с ИП при детском аутизме и ДШ выявлено достоверное повышение активности ЛЭ и $\alpha 1$ -протеиназных ингибиторов. Межгрупповых различий по этим показателям не выявлено, что свидетельствует об активации врожденного иммунитета в психозе при разных нозологиях. Но у пациентов с АДП и ДШ отмечается также повышенный уровень аутоантител к нейроантигенам по сравнению с контролем, что отражает активацию приобретенного иммунитета при тяжелых формах психической патологии.

В ЭЭГ 70% пациентов в клинической стадии регресса при ДШ наблюдается доминирование ритмической тета-активности и достоверное снижение мощности альфа-ритма. Больные ИП при ДА по нейрофизиологическим маркерам достоверно отличаются. У 78% детей во время приступа с кататоническими проявлениями сохраняется организованный характер ЭЭГ с регулярным альфа-ритмом, в период ремиссии присутствует выраженный мю-ритм, мощность которого до-

стоверно превышает возрастные нормативы. В табл. 5 представлены нейрофизиологические маркеры при ДА и ДШ.

Данные патопсихологического подтверждения разной нозологической принадлежности ДА и ДШ приведены на рис. 2, 3.

На гистограмме представлено изменение средних баллов, выраженных в процентах от возможного максимума, по 12 субшкалам РЕР: **7 когнитивных сфер** (подражание, восприятие, тонкая моторика, крупная моторика, зрительно-двигательная координация, когнитивные представления, вербальная зона) и **5 аутистических сфер** (аффект, взаимоотношения, использование материала, сенсорные модели, речь). В процессе абилитации наблюдается небольшое увеличение суммарного балла РЕР по когнитивным показателям в среднем только на 10 % ($p=0,006$), за исключением меньшей динамики в зрительно-двигательной координации и вербальной зонах. Выраженность аутистических проявлений диссоциирована и остается неизменной ($p=0,545$).

При анализе взаимосвязей между клиническими, нейрофизиологическими, иммунологическими и патопсихологическими показателями в общей группе больных выявлена отрицательная корреляционная связь между активностью ЛЭ и оценкой по субшкале «взаимоотношения» шкалы РЕР ($r=-27$, $p<0,03$). Выявлена отрицательная кор-

Таблица 4

**Изменение иммунологических показателей при ДА и ДШ
(5% процентиль < медиана < 95% процентиль)**

Исследуемые показатели	Обследованные группы		
	Контроль	ДШ	ДА
Активность ЛЭ, нмоль/мин. мл	129,6<172,8<205,2	164<250,6<335***	200,9<255<315,4***
$\alpha 1$ -ПИ, ИЕ/мл	23,2<30,0<40,3	19,5<43,4<58,7***	31,8<43,7<57,6***
СРБ, мг/л	0,8<2,3<6,0	7,4<7,7<11,8***	7,3<7,85<15,3***
аАТ к ФРН, ед. опт. мл.	0,4<0,67<0,88	0,61<0,95<1,5***##	0,5<0,79<1,03
аАТ к ОБМ, ед. опт. мл.	0,47<0,64<0,88	0,53<0,93<1,21***#	0,53<0,78<0,99*

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – по сравнению с нормой. # – $p=0,06$; ## – $p<0,02$ – отличие уровня аАТ в группе больных с ДШ от ДА (ИП).

Таблица 5

Нейрофизиологические маркеры при ДА и ДШ (по соотношению ритмов ЭЭГ)

Формы РАС и ДШ	Доминирующие ритмы ЭЭГ	
	альфа-ритм	тета-ритм
Инфантильный психоз при детском аутизме	Организованный характер ЭЭГ с регулярным альфа-ритмом и выраженным мю-ритмом в ремиссии	не выражен
Детская шизофрения	Снижение мощности альфа-ритма, неравномерность его по частоте	Доминирование тета-активности на стадии регресса

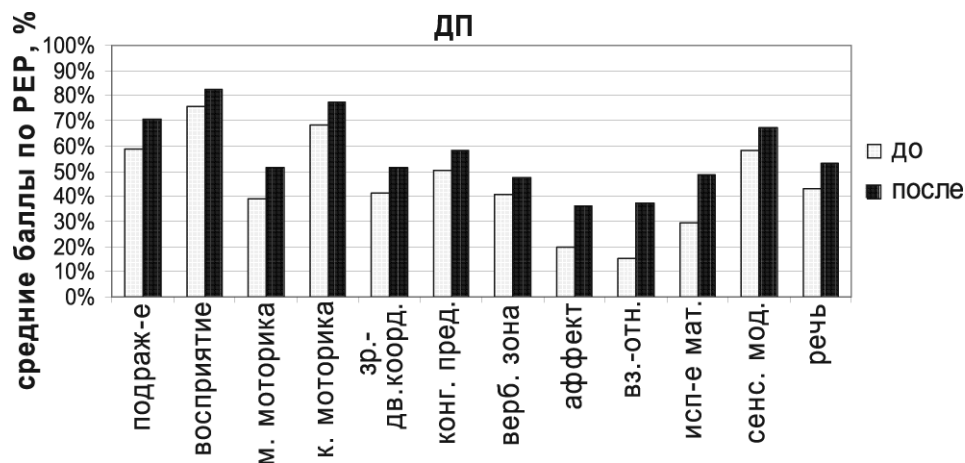


Рис. 2. Патопсихологические исследования когнитивных функций у больных ИП в острой стадии и в ремиссии (по шкале PEP).

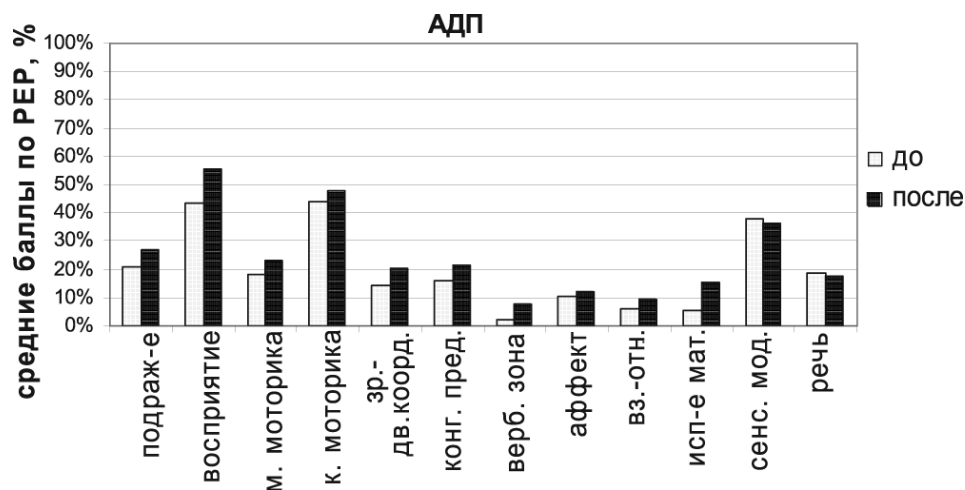


Рис. 3. Патопсихологические исследования когнитивных функций у больных ДШ в острой стадии и в ремиссии (по шкале PEP).

реляционная связь между уровнем аутоантител к ФРН и суммарной оценкой как по аутистическим, так и по когнитивным шкалам PEP ($r=-0,34$, $p<0,01$ и $r=-0,28$, $p<0,03$ соответственно); а также между уровнем аутоантител к ФРН и оценкой по субшкалам: «аффект» ($r=-0,30$, $p<0,02$); «взаимоотношение» ($r=-0,39$, $p<0,002$); «использование материала» ($r=-0,36$, $p<0,005$); «сенсорные модели» ($r=-0,28$, $p<0,03$); «речь» ($r=-0,27$, $p<0,04$); «имитация (подражание)» ($r=-0,35$, $p<0,006$); «мелкая моторика» ($r=-0,34$, $p<0,009$); «зрительно-двигательная координация» ($r=-0,30$, $p<0,02$); «вербальная зона» ($r=-0,28$, $p<0,03$).

Выявленные отрицательные корреляции свидетельствуют о том, что чем выше уровень аутоантител и активность ЛЭ, тем значительнее выражены аутистические и когнитивные расстройства у пациентов. Это положение подтверждается также выявленной положительной

корреляцией между уровнем аутоантител к ФРН и оценкой степени аутизма по шкале CARS у пациентов, находящихся в острой стадии заболевания ($r=0,34$, $p<0,03$).

В то же время при ИП имеет место преимущественно активация врожденного иммунитета (увеличение активности ЛЭ и повышение уровня острофазных белков). Активация приобретенного иммунитета (аутоантитела к нейроантигенам) отмечена исключительно при тяжелом поражении психической деятельности при ДШ.

Тесные взаимосвязи были выявлены между тяжестью клинического состояния пациентов с психотическими формами аутистических и шизофренических расстройств и комплексной оценкой состояния иммунной системы: стадией заболевания (обострение или ремиссия), выраженностью аутистических расстройств по шкале CARS, выраженностью кататонических расстройств по шкале

BFCRS а также оценкой тяжести состояния по шкале CGI-S и комплексной оценкой состояния иммунной системы ($r=0,49$; $r=0,48$; $r=0,42$; $r=0,60$, $p<0,05$ соответственно).

Роль верификации и дифференциации аутистических расстройств у детей в связи с ростом их распространенности очень актуальна. Биологические показатели значительно улучшаются в ходе реабилитации при ДП и остаются стабильно нарушенными при ДШ, что коррелирует с различной клинической картиной и может подтвердить разную нозологическую принадлежность ДА и ДШ.

Описанные в статье биологические и патопсихологические маркеры ДА и ДШ могут быть использованы в клинических рекомендациях

по ведению больных с РАС и ДШ для потенциального использования в качестве дополнительного дифференциально-диагностического инструмента при клиническом обследовании пациентов.

Мультидисциплинарный подход с привлечением к базисным психопатологическим оценкам дополнительных методов комплексной клинико-биологической, психологической диагностики с опорой на зону ближайшего развития внесет весомый вклад в решение вопросов ранней диагностики, дифференциации, уточнения патогенеза, мониторинга состояния пациентов, позволит разработать новые дифференцированные подходы к терапии больных с ДА и ДШ. ■

Литература

1. Андросова Л.В. Возможности использования некоторых иммунологических показателей для оценки тяжести клинического состояния пациентов с начавшейся в детском возрасте шизофренией / Симашкова Н.В., Шушпанова О.В., Отман И.Н., Ключник Т.П. // Журн. неврол. и психиатр. год Т. 116. № 2. С. 85–89.
2. Башина В.М. Систематика детской шизофрении / В.М. Башина, Н.В. Симашкова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989. Т. 89. в. 8. с. 69–75.
3. Башина В.М. Аутистические расстройства. Психиатрия: национальное руководство / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. С. 700–727.
4. Зверева Н.В. Когнитивный дизонтогенез при расстройствах аутистического спектра и эндогенной психической патологии у детей и подростков / Н.В. Зверева, А.А. Коваль-Зайцев // Вестник СМУС 74 Совет молодых ученых и специалистов. Вып. № 2 (13). 2016. Т. 4. С. 12–19.
5. Ключник Т.П. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра / Т.П. Ключник, Л.В. Андросова, Н.В. Симашкова, С.А. Зозуля, И.Н. Отман, А.А. Коваль-Зайцев // Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. 111 (8). С. 41–45.
6. 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. Душин // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016. № 2 (13). Т.3. С. 62–65.
7. Коваль-Зайцев А.А. Виды когнитивного дизонтогенеза у детей, больных эндогенными психическими заболеваниями, протекающими с аутистическими расстройствами / А.А. Коваль-Зайцев // Автореф. ... канд. дисс. Спб., 2010. 26 с.
8. Коваль-Зайцев А.А. Мультидисциплинарный подход при работе с детьми, страдающими расстройствами аутистического спектра / А.А. Коваль-Зайцев // Психическое здоровье детей страны — будущее здоровье нации: сборник материалов Всероссийской конференции по детской психиатрии и наркологии (Ярославль, 4–6 октября 2016 г.) / Под ред. Е.В. Макушкина. М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 2016. С. 189–191.
9. Лебединский, В.В. Аутизм как модель эмоционального дизонтогенеза / В.В. Лебединский // Вестник московского университета, научный журнал, серия 14 Психология. № 2. 1996. апрель–июнь. С. 3–37.
10. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. СПб.: Оверлайд, 1994. 303 с.
11. Симашкова Н.В. Мультидисциплинарная клинико-биологическая характеристика гиперкинетических расстройств при детском аутизме / Н.В. Симашкова, Т.П. Ключник, Л.П. Якупова, А.А. Коваль-Зайцев, М.В. Лобачева // Журнал «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика». Спецвыпуск № 2/12. «Когнитивные и другие нервно-психические расстройства». С. 78–83.
12. Симашкова Н.В. Когнитивный дефицит в структуре расстройств аутистического спектра / Н.В. Симашкова, А.А. Коваль-Зайцев, Н.В. Зверева, А.И. Хромов // Психиатрия (научно-практический журнал). 2010. № 6 (48) С. 5–15.
13. Симашкова Н.В. Эффективная фармакотерапия и реабилитация больных с расстройствами аутистического спектра // ЭФ Неврология и психиатрия. 2011. № 3. С. 14–22.

14. *Симашкова Н.В.* Расстройства аутистического спектра у детей. Под ред. Н.В. Симашковой. М.: Авторская академия, 2013. 264 с.
15. *Симашкова Н.В.* Гиперкинетический синдром у детей при расстройствах аутистического спектра различного генеза, пути абилитации / Симашкова Н.В., Лобачева М.В., Корочкин А.В., Житловский В.Е. // *Детская больница*. 2015. № 1 (59). С. 38–42.
16. *Симашкова Н.В.* Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра / Н.В. Симашкова, Т.П. Ключник и др. // М.: Гэотар-Медиа, 2016. 288 с.
17. *Симашкова Н.В.* Клинико-биологические подходы к изучению расстройств аутистического спектра и шизофрении у детей в дифференциально-диагностическом аспекте / Н.В. Симашкова, Т.П. Ключник, Л.В. Андросова, Л.П. Якупова // Психическое здоровье детей страны — будущее здоровье нации: сборник материалов Всероссийской конференции по детской психиатрии и наркологии (Ярославль, 4–6 октября 2016 г.) / Под ред. Е.В. Макушкина. М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2016. С. 359–361.
18. *Якупова Л.П.* Связь нарушений ЭЭГ с клиническими особенностями расстройств аутистического спектра / Л.П. Якупова, Н.В. Симашкова // *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2016. № 2 (13). Т. 3. С. 134–137.
19. *Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J.* Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*. 2011. 25 (1): 40–45. doi: 10.1016/j.bbi.2010.08.003.
20. *Brown A.S., Sourander A., Hinkka-Yli-Salomäki S., McKeague IW., Sundvall J., Surcel H.M.* Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Mol Psychiatry*. 2014. 19 (2): 259–264. doi: 10.1038/mp.2012.197.
21. *Bush G., Fink M., Petrides G., Dowling F., Francis A.* *Catatonia. I.* Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand*. 1996; 93(2): 129–136.
22. *Clemmens L.* A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia / L. Clemmens D.L. Vernaland H-Ch. Steinhausen // *BMC Psychiatry* 2012,12:150/
23. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — DSM-IV-TR.* American Psychiatric Association, 2000.
24. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. (DSM-V). Washington: American Psychiatric Association, 2013. 947 p.
25. *Garralda M.E., Raynaud J.P.* Brain, mind, and developmental psychopathology in childhood, UK, Copyright 2012 by international Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), 2012, p. 317.
26. *Gillberg C.* The Biology of the Autistic Syndromes / C. Gillberg, M. Coleman // 3rd Edition Cambridge University Press. 2000. 330 p.
27. *Maeyer-Lindenberg A.* Introduction to topic: Autism spectrum disorders // *Der Nervenarzt*. 2011. N 5, p. 551–552.
28. *Remschmidt H.* Schizophrenie and Related Disorders in Children and Adolescents / H. Remschmidt, F.V. Theisen // *Journal of Neural Transmission Supplement*, no. 69 (2005).
29. *Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F., Daly K.* Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980. 10 (1): 91–103.
30. *Shopler E., Reichler R.* Psychoeducation Profile. Baltimor, University Park Press (1979).
31. *Spearing M.K., Post R.M., Leverich G.S., Brandt D., Nolen W.* Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res*. 1997. 73 (3). 159–171.
32. *Zavadenko N.N.* New Approaches to the Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder / Simashkova N.V. // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2014. Vol. 45. Issue 7. P. 837–842.

Multidisciplinary clinical and psychological aspects of diagnosis of infantile autism and early-onset schizophrenia

N.V. Simashkova*,

The Mental Health Research Center (MHRC),
Moscow, Russia
simashkovav@mail.ru

T.P. Klyushnik**,

The Mental Health Research Center (MHRC),
Moscow, Russia
klushnik2004@mail.ru

A.A. Koval-Zaytsev***,

The Mental Health Research Center (MHRC),
Moscow, Russia,
kovalzaytsev@gmail.com

L.P. Yakupova****,

The Mental Health Research Center (MHRC)
Moscow, Russia
yakupoval@mail.ru

The article discusses the current state of the problem a multidisciplinary approach to the diagnosis of infantile autism and early-onset schizophrenia, differentiation of these diseases. The purpose of this study, which has been conducted at the Mental Health Research Center, is to determine the biological (immunological and physiological), pathopsychological markers of infantile autism and early-onset schizophrenia for potential use as an additional differential diagnostic tool in the clinical evaluation of patients. Allocated to types of cognitive dizontogenesis, which are different and specific for infantile autism and early-onset schizophrenia. Timely early diagnosis of autism in childhood is important for follow-up habilitation. Habilitation of children can be built on the basis of the identification of the zone of proximal development, allowing adequately and correctly pick the individual correction programs for each sick child. In turn, the identification of the zone of proximal development can be performed using multidisciplinary approach.

Keywords: infantile autism, autism spectrum disorders, early-onset schizophrenia, diagnosis, clinical and pathopsychological markers, cognitive dizontogenesis.

References

1. Androsova L.V., Simashkova N.V., Shushpanova O.V., Otman I.N., Klyushnik T.P. Vozmozhnosti ispol'zovaniya nekotorykh immunologicheskikh pokazatelei dlya otsenki tyazhesti klinicheskogo sostoyaniya patsientov s nachavsheisya v detskom vozraste shizofreniei [The possibility of using immunological parameters for the evaluation of the clinical state of patients with childhood-onset schizophrenia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [Neuroscience and Behavioral Physiology]*, 2016. Vol. 116, no. 2, pp. 85–89.

For citation:

Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Koval-Zaytsev A.A., Yakupova L.P. Multidisciplinary clinical and psychological aspects of diagnosis of infantile autism and early-onset schizophrenia. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders (Russia)*, 2016. Vol. 14. No. 4 (53). Pp. 51–67 (In Russ., abstr. in Engl.). doi: 10.17759/autdd.2016140408

* Simashkova Natalia Valentionovna, M.D., Head of the Department of Child Psychiatry Federal state budgetary scientific institution Mental health research center (FSBSI MHRC), Moscow, Russia, e-mail: simashkovav@mail.ru

** Klyushnik Tatyana Pavlovna, M.D., professor, director, Mental Health Research Center, Head of the Laboratory of Molecular Biochemistry MHRC, Moscow, Russia, e-mail: klushnik2004@mail.ru

*** Koval-Zaytsev Aleksey Anatolievich, Ph.D. in Psychology, senior researcher, Mental Health Research Center, Moscow, Russia, e-mail: kovalzaytsev@gmail.com

**** Yakupova Lyubov Petrovna, Ph.D. in psychology, senior researcher, Mental Health Research Center, Moscow, Russia, e-mail: yakupoval@mail.ru

2. *Bashina V.M., Simashkova N.V.* Sistematika detskoj shizofrenii [Systematics of childhood-onset schizophrenia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [Neuroscience and Behavioral Physiology]*, 1989. Vol. 89, no. 8, pp. 69–75.
3. *Bashina V.M.* Autisticheskie rasstroistva. Psikiatriya: natsional'noe rukovodstvo [Autism spectrum disorders. Psychiatry: a national guide]. Moscow: Publ. GEOTAR-Media, 2009. Pp. 700–727.
4. *Zvereva N.V., Koval-Zaytsev A.A.* Kognitivnyi dizontogenez pri rasstroistvakh autisticheskogo spektra i endogennoi psikhicheskoi patologii u detei i podrostkov [Cognitive dizontogenesis with autism spectrum disorders and endogenous mental disorders in children and adolescents]. *Vestnik soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti [Council of young scientists and specialists of Chelyabinsk Oblast Herald]*, 2016, no. 2 (13), vol. 4, pp. 12–19.
5. *Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova N.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Koval'-Zaitsev A.A.* Sostoyanie vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta u detei s psikhicheskimi formami rasstroistv autisticheskogo spektra [Innate and adaptive immunity in children with psychotic forms of autism-spectrum disorders]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [Neuroscience and Behavioral Physiology]*, 2011. Vol. 111 (8), pp. 41–45.
6. *Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova N.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Shushpanova O.V., Makarova L.O., Dupin A.M.* Sostoyanie immunnnoy sistemy v kontinuumе rasstroistv autisticheskogo i shizofrenicheskogo spektra [Status of the immune system in the continuum of autistic disorders and schizophrenia spectrum]. *Vestnik soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti [Council of young scientists and specialists of Chelyabinsk Oblast Herald]*, 2016. No. 2 (13), vol. 3, pp. 62–65.
7. *Koval'-Zaitsev A.A.* Vidy kognitivnogo dizontogeneza u detei, bol'nykh endogennymi psikhicheskimi zabolevaniyami, protekayushchimi s autisticheskimi rasstroistvami. Avtoref. diss. ... kand. psikhol. nauk [Types of cognitive dysontogenesis in children with endogenous psychic diseases supported by autism spectrum disorders. Ph. D. (Psychology) Thesis]. Saint-Petersburg, 2010. 26 p.
8. *Koval'-Zaitsev A.A.* Mul'tidistsiplinarnyi podkhod pri rabote s det'mi, stradayushchimi rasstroistvami autisticheskogo spektra [Multidisciplinary approach to working with autistic children]. *Psikhicheskoe zdorov'e detei strany — budushchee zdorov'e natsii: sbornik materialov Vserossiiskoi konferentsii po detskoj psikiatrii i narkologii [Proceedings of the All-Russian conference on juvenile psychiatry and narcology]*. Yaroslavl', 2016, pp. 189–191.
9. *Lebedinskii V.V.* Autizm kak model' emotsional'nogo dizontogeneza [Autism as a model of emotional dysontogenesis]. *Vestnik Moskovskogo universiteta, seriya 14 Psikhologiya [Moscow State University Herald, series №14 Psychology]*. 1996, no. 2, pp. 3–37.
10. МКБ-10. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei (10-i peresmotr). Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv. Klinicheskie opisaniya i ukazaniya po diagnostike [ICD-10. International classification of diseases (10th revision). Classification of psychic and behavioral disorders. Clinical descriptions and references for diagnosing]. Saint-Petersburg: Publ. Overlaid, 1994. 303 p. (In Russ.)
11. *Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Yakupova L.P., Koval'-Zaitsev A.A., Lobacheva M.V.* Mul'tidistsiplinarnaya kliniko-biologicheskaya kharakteristika giperkineticheskikh rasstroistv pri detskom autizme [Multidisciplinary clinical and biological characteristic of hyperkinetic disorders in early onset autism]. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika [Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics]*. 2012, special issue no. 2/12 «Kognitivnye i drugie nervno-psikhicheskije rasstroistva [Cognitive and other neuropsychic disorders]», pp. 78–83.
12. *Simashkova N.V., Koval'-Zaitsev A.A., Zvereva N.V., Khromov A.I.* Kognitivnyi defitsit v strukture rasstroistv autisticheskogo spektra [Cognitive deficit in the structure of autism spectrum disorders]. *Psikiatriya [Psychiatry]*. 2010, no. 6 (48), pp. 5–15.
13. *Simashkova N.V.* Effektivnaya farmakoterapiya i reabilitatsiya bol'nykh s rasstroistvami autisticheskogo spektra [Effective drug therapy and rehabilitation of autistic patients]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya [Effective drug therapy]*. 2011, no. 3, pp. 14–22.
14. *Simashkova N.V.* Rasstroistva autisticheskogo spektra u detei [Autism spectrum disorders in children]. Moscow: Publ. Avtorskaya akademiya, 2013. 264 p. (In Russ.)
15. *Simashkova N.V., Lobacheva M.V., Korochkin A.V., Zhitlovskii V.E.* Giperkineticheskii sindrom u detei pri rasstroistvakh autisticheskogo spektra razlichnogo geneza, puti abilitatsii [Hyperkinetic syndrome in children with autism spectrum disorders of different geneses, ways of habilitation]. *Detskaya bol'nitsa [Child hospital]*. 2015, no. 1 (59), pp. 38–42.
16. *Simashkova N.V., Klyushnik T.P. and others.* Kliniko-biologicheskie aspekty rasstroistv autisticheskogo spectra [Clinical and biological aspects of autism spectrum disorders]. Moscow: Publ. Geotar-Media, 2016. 288 p. (In Russ.)
17. *Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Androsova L.V., Yakupova L.P.* Kliniko-biologicheskie podkhody k izucheniyu rasstroistv autisticheskogo spektra i shizofrenii u detei v differentsial'no-dagnosticheskom aspekte [Clinical and biological approaches to studying autism spectrum disorders and schizophrenia in children in the aspect of differential diagnosis]. *Psikhicheskoe zdorov'e detei strany — budushchee zdorov'e natsii: sbornik materialov Vserossiiskoi konferentsii po detskoj psikiatrii i narkologii [Proceedings of the All-Russian conference on juvenile psychiatry and narcology]*. Yaroslavl', 2016, pp. 359–361.

18. Yakupova L.P., Simashkova N.V. Svyaz' narushenii EEG s klinicheskimi osobennostyami rasstroistv autisticheskogo spektra [Connection of EEG faults to clinical characteristics of autism spectrum disorders]. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti [Council of young scientists and specialists of Chelyabinsk Oblast Herald]*. 2016, no. 2 (13), vol. 3, pp. 134–137.
19. Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R., Pessah I., Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun.* 2011. 25 (1): 40–45. doi: 10.1016/j.bbi.2010.08.003.
20. Brown A.S., Sourander A., Hinkka-Yli-Salomäki S., McKeague I.W., Sundvall J., Surcel H.M. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Mol Psychiatry.* 2014. 19 (2): 259–264. doi: 10.1038/mp.2012.197.
21. Bush G., Fink M., Petrides G., Dowling F., Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand.* 1996. 93 (2): 129–136.
22. Clemmens L. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia / L. Clemmens, D.L. Verhulst, H.-Ch. Steinhausen // *BMC Psychiatry*, 2012, 12:150
23. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV-TR. American Psychiatric Association, 2000.
24. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. (DSM-V). Washington: American Psychiatric Association, 2013. 947 p.
25. Garralda M.E., Raynaud J.P. Brain, mind, and developmental psychopathology in childhood, UK, Copyright 2012 by international Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), 2012, p. 317.
26. Gillberg C. The Biology of the Autistic Syndromes / C. Gillberg, M. Coleman // 3rd Edition Cambridge University Press. 2000. 330 p.
27. Maeyer-Lindenberg A. Introduction to topic: Autism spectrum disorders // *Der Nervenarzt*. 2011. N 5. p. 551–552.
28. Remschmidt H. Schizophrenie and Related Disorders in Children and Adolescents / H. Remschmidt, F.V. Theisen // *Journal of Neural Transmission Supplement*. no. 69 (2005).
29. Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1980. 10 (1): 91–103.
30. Schopler E., Reichler R. Psychoeducation Profile. Baltimore, University Park Press (1979).
31. Spearing M.K., Post R.M., Leverich G.S., Brandt D., Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res.* 1997. 73 (3). 159–171.
32. Zavadenko N.N. New Approaches to the Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder / Simashkova N.V. // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2014. Vol. 45. Issue 7. P. 837–842.