

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ФОРМЫ АТИПИЧНОГО АУТИЗМА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (КЛИНИЧЕСКИЕ, НЕЙРОФИЗИО- ЛОГИЧЕСКИЕ, КОРРЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ)

Н.В. Симашкова, Л.П. Якупова

Аутизм — одно из наиболее активно изучаемых расстройств в детской психиатрии. Возрастание медицинской и социальной значимости аутистических расстройств связано не только с их более точной диагностикой, выявляемостью и, соответственно, уточнением распространенности (по данным F. Volkmar и A. Klin (2000) от 0,7 до 21,1 на 10 000 детей, по данным С. Gillberg (2004) — до 50 — 100 случаев на 10 000), но и с тем, что аутизм был обнаружен при различных заболеваниях, в структуре которых он нередко выступает как психотическая составляющая (Башина, 1999; Гилберг, Хеллгрэн, 2004; Симашкова, 2006; Симашкова, 2006; Симашкова, Якупова, 2004; Симашкова, Якупова, Башина, 2006). Поэтому, помимо типичного классического аутизма Каннера, детского аутизма, возникло представление об атипичном аутизме, который является синдромом при нозологически разных заболеваниях: эндогенных, обменных, хромосомных и других.

Понятие атипичного аутизма впервые было сформулировано в МКБ-10 (1994) как общее расстройство развития, которое отличается от аутизма либо по возрасту начала, либо по симптоматике. В указанную классификацию включены атипичный детский психоз и умеренная умственная отсталость с аутистическими чертами.

Наиболее последовательной в отношении принципа систематики аутистических расстройств в детстве считается классификация Научного центра психического здоровья РАМН (Тиганов, Башина, 2005), где аутизм в детском возрасте рассматривается не только в круге расстройств эндогенного (эволютивного, конституционального, шизофренического спектра), но и в круге экзогенной, генетической и др. патологии.

К настоящему времени сложилось два основных направления в изучении атипичного аутизма в детском возрасте. Первое из них включает в себя выделение случаев эндогенного процессуального аутизма, когда атипичный аутизм выступает в структуре шизофренического психоза (Симашкова, 2005; Симашкова, 2006; Симашкова, 2006; Симашкова, Якупова, 2004; Симашкова, Якупова, Башина, 2006; Тиганов, Башина, 2005).

Второе направление связано с изучением атипичного аутизма как синдрома в рамках заболеваний разной нозологической природы (Башина, 1999; Башина, Симашкова, Грачев, Горбачевская, 2001; Ворсанова, Улас, Юров и др., 2002; Ворсанова, Юров, Воинова-Улас с соавт., 2005; Куприянова, 1991; Маринчева, Гаврилов, 1988; Acosta, Pearl, 2006; Bailey, Hatton, Scinner, Mesibov, 2001; Gillberg, Coleman, 1992; Gillberg, 1995; Rogers, Wehner, Hagerman, 2001).

Н.В. Симашковой (Симашкова, 2006) было показано, что к атипичному аутизму в детском возрасте относятся большинство наиболее тяжелых психотических форм аутизма в структуре нозологически разных заболеваний: при злокачественной детской шизофрении, синдроме Дауна, Мартини-Белл, синдроме Ретта, при которых аутизм как первичное негативное расстройство отмечается на всем протяжении болезни.

Целью настоящего исследования было определение клинических границ злокачественных форм атипичного аутизма в детском возрасте, его психопатологических и специфических возрастных проявлений, нозологических особенностей, а также уточнение патогенетических аспектов.

Часть материалов, входящих в рамки этого исследования, были опубликованы ранее (Башина, Симашкова, Горбачевская, Якупова, Кожушко, Изнак, 1994; Симашкова, 2005; Симашкова, 2006; Симашкова, 2006; Симашкова, Якупова, 2004; Симашкова, Якупова, Башина, 2006; Тиганов, Башина, 2005; Якупова, Симашкова, 2005). Настоящая публикация представляет собой расширение наблюдений и их обобщение в аспекте особенностей психотических проявлений злокачественных форм атипичного аутизма в детстве, динамики течения, исходов.

Материал и методы

Работа проводилась на базе поликлинического отделения и дневного полустационара для детей-аутистов Отдела по изучению проблем детской психиатрии с группой исследования детского аутизма (руководитель — проф. И.А. Козлова) Научного центра психического здоровья РАМН (директор — академик РАМН, проф. А.С. Тиганов).

В первичную исходную выборку вошли 370 больных с нарушениями психического развития (223 мальчика и 147 девочек в возрасте от 2 до 14 лет). По нозологическим диагнозам они распределены следующим образом: 120 больных с детским процессуальным

аутизмом (или ранней детской шизофренией), 100 — с синдромом Ретта, 50 — с синдромом Мартина-Белл, 100 — с синдромом Дауна. Все заболевания, вошедшие в когорту, отнесены в МКБ-10 (1994) к общим (первазивным) расстройствам развития. Выбор нозологических групп обоснован их наибольшей предрасположенностью к аутистическим расстройствам.

В дальнейшем дифференцированный клинический анализ позволил выделить из этой первичной выборки 80 больных с тяжелыми психотическими формами аутизма (21,5%), что отражает объективную картину частоты в популяции больных с атипичным аутизмом — до 15-20% (Башина, 1999; Башина, Симашкова, Грачев, Горбачевская, 2001; Симашкова, 2005; Симашкова, 2006; Симашкова, 2006; Симашкова, Якупова, 2004; Симашкова, Якупова, Башина, 2006; Тиганов, Башина, 2005; Якупова, Симашкова, 2005; Bailey, Hatton, Scinner, Mesibov, 2001; Gillberg, 1995, Gillberg, 2004). В том числе среди них оказались: с атипичным процессуальным аутизмом (АПА) (шизофренического спектра) — 22 больных; с атипичным аутизмом при генетической патологии (хромосомного, генного генеза) — 58 (при синдроме Ретта (СР) — 21 больной; при синдроме Мартина-Белл (Х-ФРА) — 19 больных; при синдроме Дауна (СД) — 18 больных). Среди изученных больных было 43 мальчика и 37 девочек.

Все 80 изученных больных со злокачественными формами атипичного аутизма были прослежены клинико-катамнестически на протяжении 7–10 лет. Возраст больных к моменту первичного обследования колебался от 2 до 5 лет (средний возраст 3 года).

Отбор больных осуществлялся с учетом следующих основных критериев:

Критерии включения: 1) соответствие состояния больных критериям диагностики общих расстройств развития (F84), атипичного аутизма (F84.11), синдрома Ретта (F84.2) по МКБ-10 [1994]; 2) соответствие критериям диагностики атипичного процессуального аутизма и аутистических расстройств при генетически обусловленной (хромосомной, генной) патологии: синдромах Ретта, Мартина-Белл, Дауна, по классификации НИЦПЗ РАМН [2005]; 3) манифестация болезни в первые три года жизни; 4) доминирование аутистической симптоматики на всем протяжении течения болезни; 5) наличие тяжелого аутизма по шкале Childhood Autism Rating Scale – CARS (40) в приступах психоза.

Соответственно, *критериями исключения* были: 1) другие формы атипичного аутизма при хромосомной патологии (синдромы

Ангельмана и др.), при нарушениях обмена веществ (фенилкетонурия, туберозный склероз и др.); 2) формы экзогенного аутизма (при органических поражениях ЦНС); 3) другие расстройства аутистического спектра (синдром Аспергера); 4) случаи детских психозов без выраженного проявления аутизма.

Время возникновения первых признаков атипичного аутизма у больных с разными заболеваниями несколько различалось, о чем свидетельствуют данные табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных по возрасту к началу развития атипичного аутизма при различных заболеваниях

Возраст, месяцы	Число больных							
	АПА		СР		Х-ФРА		СД	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0 - 6	1	4,5	0	-	0	-	0	-
7 - 12	2	9	0	-	9	47,0	0	-
13 - 18	17	77,0	16	76,5	6	32,0	0	-
19 - 24	1	4,5	0	-	3	16,0	4	22,0
25 - 30	0	-	2	9,5	0	-	11	61,0
31 - 36	1	4,5	2	9,5	1	5,0	3	17,0
37 и >	0	-	1	4,5	0	-	0	-
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Итого	22	100,0	21	100,0	19	100,0	18	100,0

Приведенные в ней характеристики достаточно типичны для перечисленных болезней (Башина, 1999; Ворсанова, Улас, Юров и др., 2002; Ворсанова, Юров, Воинова-Улас с соавт., 2005; Куприянова, 1991; Маринчева, Гаврилов, 1988; Симашкова, 2005; Симашкова, 2006; Симашкова, 2006; Симашкова, Якупова, 2004; Симашкова, Якупова, Башина, 2006; Тиганов, Башина, 2005; Якупова, Симашкова, 2005; Gillberg, 1995, Gillberg, 2004), т.е. в этом отношении изученная выборка была достаточно репрезентативной.

Характеристику нозологических групп больных дополняют сведения о патологии беременности и родов у их матерей, а также о наличии патологии периода новорожденности, представленные ниже.

Частота патологии беременности была высокой у матерей больных АПА (77%) и СД (83%); значительно меньшей — при СР и Х-ФРА (соответственно в 38 и 42%). Патология родов встречалась чаще всего у матерей больных в группе с СД (78%) и была менее выраженной в группах с АПА (50%), СР (48%), синдромом Х-ФРА (37%). Сочетание патологии беременности и родов также преобладало у матерей больных синдромом Дауна (78%). Патология периода новорожденности существенно преобладала в группе больных СД (94%) в сравнении с менее выраженной при АПА, СР, Х-ФРА (соответственно, 59, 52, 42%).

Основными методами исследования в данной работе были клиничко-психопатологический, клиничко-катамнестический и психометрический.

Для определения выраженности аутизма применялась шкала оценки детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale — CARS (40)). В соответствии с этой шкалой тяжесть аутизма определялась в баллах. Итоговая оценка в диапазоне от 15 до 29 баллов соответствует отсутствию аутизма, легкий/умеренно выраженный аутизм — 30-36 баллов, тяжелый — 37-60 баллов. В диапазоне тяжелого аутизма в ряде случаев дополнительно выделяют крайне тяжелый аутизм — 42 -60 баллов.

Дополнительно использовались методы генетического анализа, которые были необходимы для уточнения характера генетической патологии*.

Кроме того, проводились электроэнцефалографические исследования с компьютерным статистическим анализом ЭЭГ.

Электроэнцефалограммы (ЭЭГ) регистрировались от 16 областей скальпа (затылочных, теменных, центральных, лобных и 3-х височных обеих полушарий). Использовалась монополярная схема отведения с референтными объединенными ушными электродами. Проводился компьютерный статистический анализ записей, полученных в условиях спокойного бодрствования с закрытыми глазами или в темном помещении, если ребенок не мог закрыть глаза. Анализ ЭЭГ проводился с использованием метода быстрого преобразования Фурье. Сравнивались абсолютные и относительные значения амплитуды спектральной плотности в частотном диапазоне от 1.5-а до 25-и Гц с

* Эти исследования осуществлялись в Лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава (руководитель — проф. С.Г. Ворсанова) и в лаборатории клинической цитогенетики Медико-генетического научного центра РАМН (руководитель — проф. Д.В. Залетаев).

оценкой достоверности различий групп по T-критерию Стьюдента. Было сделано также статистическое сравнение различий ЭЭГ каждого ребенка с нормативной базой данных ЭЭГ того же возраста (Z-критерий).

В рамках настоящего исследования мы сопоставляли особенности клинических проявлений и течения психозов у изученных больных в переходные возрастные периоды или периоды возрастных кризисов: I — в 2-4 года ; II — в 6-8 лет; III — в 12-18 лет (по А.Е. Личко, 1979).

Статистическая обработка данных производилась в пакете компьютерных программ Statistica 5.0.

Результаты исследования

Выяснилось, что основной клинико-психопатологической особенностью развития заболевания в изученных случаях, с учетом психотической составляющей, было его формирование на основе следующих трех клинических аспектов.

Первый из них касается проявлений дизонтогенеза, который возник до манифестации психоза и оставался на всем протяжении болезни. Особенности доманифестного дизонтогенеза соответствовали выделенным О.П. Юрьевой (Юрьева, 1970) — задержанному или диссоциированному типам и оказались различными в зависимости от нозологической природы заболевания (см. табл. 2).

Таблица 2
Типы доманифестного дизонтогенеза в разных группах больных с атипичным аутизмом

Заболевание	Дизонтогенез			
	Задержанный		Диссоциированный	
	Абс.	%	Абс.	%
АПА	0	0	22	100
СР	2	9	9	43
Х-ФРА	19	100	0	0
СД	18	100	0	0

Примечание: при СР у 10 (48%) больных в доманифестном периоде отмечался нормальный онтогенез.

Так, на своего рода противоположных полюсах находились атипичный процессуальный аутизм — 100% случаев диссоциированного аутистического дизонтогенеза (и отсутствие задержанного типа), синдром Дауна и синдром Мартина-Белл — 100% случаев задержанного типа дизонтогенеза (и отсутствие его диссоциированного варианта). Синдром Ретта занимал промежуточное положение, поскольку при нем в 43% встречался диссоциированный дизонтогенез, в 9% — задержанный, в 48% в доманифестном периоде отмечался нормальный онтогенез. После перенесения манифестного и повторных приступов психоза тип дизонтогенеза у всех больных становился задержанным.

Второй клинический аспект — проявления аутизма, которые обнаруживаются у больных в разные сроки (см. табл. 2). Напомним, что по E. Bleuler (Bleuler, 1911; 1920) аутизм проявляется отгороженностью больного от внешнего мира с уходом в мир внутренний, нарастающей изоляцией от окружающих и погружением в мир фантазий. Более близкое к характеристике аутизма в детстве определение, в котором отражены понятия не только E. Bleuler, но и L. Kanner (Kanner, 1943), а также других детских психиатров, дано А.С. Тигановым и В.М. Башиной (Тиганов, Башина, 2005): “Аутизм в детстве представлен кругом расстройств, характеризующихся нарушением психического развития, аутистической формой контактов с окружающими, расстройствами речи, моторики, стереотипностью деятельности и поведения, приводящими к социальной дезадаптации”.

И, наконец, *третий* клинический аспект, определяющий злокачественный атипичный аутизм в детстве, представлен собственно психозами (Симашкова 2006; Симашкова, 2006). Они имеют место при всех 4-х расстройствах, весьма различных по нозологической природе, и характеризуются следующими общими для всех изучавшихся случаев особенностями. Прежде всего, речь идет о регрессивно-кататонических психозах с достаточно четкими этапами (стадиями) развития — аутистической (1-я), регрессивной (2-я) и кататонической (3-я). Кроме того, имеет место приступообразное течение таких психозов с развитием указанных стадий в каждом приступе, переменных по структуре и по продолжительности — в зависимости от характера расстройства, особенностей дизонтогенеза и собственно тяжелого аутизма, а также длительности заболевания к периоду наблюдения. Говоря о регрессивно-кататонических психозах применительно к изученным случаям, необходимо отметить, что имеется в виду доминирование в клинической картине психоза проявлений общего регресса поведения с утратой многих ранее приобретенных

навыков и функций в его сочетании с выраженными двигательными стереотипиями кататонического типа*.

Что касается манифестации психоза, то средний возраст больных в этот период при АПА составлял $16,3 \pm 2,1$ месяца, при синдроме Ретта $19,7 \pm 2,9$ месяца, при синдроме Х-ФРА – $14,9 \pm 2,4$ месяца, при СД – $27,5 \pm 1,4$ месяца, т.е. в среднем был в пределах от 1 до 2 лет. При АПА, Х-ФРА, СД манифестные и повторные психозы возникали преимущественно аутохтонно и после сомато- и психогений. Выход из приступов при всех рассмотренных заболеваниях был литическим и сопровождался проявлениями гипердинамического синдрома. Продолжительность приступов психоза, как манифестных, так и повторных, была самой длительной в группе больных АПА (в среднем 3 года). У больных СД приступы были самыми короткими, но протекали сериями из 3-4 приступов. Стадии развития болезни при СР приближались по психопатологической структуре к стадиям (этапам) развития регрессивно-кататонического приступа психоза у больных с АПА, Х-ФРА, СД. Особенностью наблюдавшихся приступов при всех 4-х изученных заболеваниях было повторение стадий от 1-й аутистической до 3-й кататонической, через 2-ю стадию регресса. Речь идет о том, что имела место как бы “концентрация” перечисленных стадий в психозе с возвращением к аутистической в межприступном периоде, но с уменьшением степени выраженности аутизма (до легкого/умеренно выраженного).

Частота приступов в изученных случаях была достаточно высокой (см. табл. 3)

Таблица 3

Частота приступов психоза в изученных группах больных за весь период наблюдения

Заболевание	Число больных	Общая частота приступов в группе	Среднее число приступов на одного больного
АПА	22	44	2
СР	21	21	1
Х-ФРА	19	57	3
СД	18	132	7

* В дальнейшем именно о регрессе в указанном здесь смысле идет речь при сопоставлении проявлений психоза с нейрофизиологическими данными (ЭЭГ).

Примечание. В случаях СД приступы протекали сериями по 3-4, это объясняет их общее высокое число в сравнении с другими рассмотренными заболеваниями.

Что касается глубины аутизма, то различия между отдельными нозологическими заболеваниями в доманифестном периоде были незначительными (от 20 до 29 баллов, что по шкале CARS соответствовало “отсутствию аутизма”). В периоде психоза его выраженность колебалась от 30 до 60 баллов. При этом наиболее тяжелой она была во всех случаях на 2-й стадии “регресса” (см. табл. 4). Утяжеляясь в период регрессивно-кататонических приступов психоза, вне его обострений глубина аутизма соответствовала легкому/умеренному (30-36 баллов).

Таблица 4
Тяжесть аутизма по шкале CARS в баллах в разных группах больных в периоде регрессивно-кататонического приступа психоза

Стадии психоза Нозология	аутистическая стадия (1-я)	стадия регресса (2-я)	кататоническая стадия (3-я)
АПА	32 - 50	50 - 60	45 - 50
СР	30 - 45	45 - 55	45 - 55
Х-ФРА	40 - 50	50 - 60	37 - 45
СД	37 - 50	50 - 55	37 - 40

Сравнительное изучение психотических форм атипичного аутизма разного генеза в детском возрасте позволило представить также особенности их развития в динамике при отдельных заболеваниях. Остановимся на этих данных подробнее.

Клиническое исследование злокачественных форм атипичного аутизма в детском возрасте

Атипичный процессуальный аутизм

Больные этой группы (22 человека) перенесли за период наблюдения 44 регрессивно-кататонических приступа психоза с тяжелым аутизмом (22 из них были манифестными и 22 — повторными). Аутизм у больных сохранялся на протяжении всего периода наблюдения, изменяясь лишь по степени выраженности: от тяжелого в

приступах психоза (37–60 баллов по CARS) до легкого/умеренно выраженного (30–36 баллов) — вне обострений.

Манифестация заболевания имела место в пределах от 4–6 до 36 месяцев жизни (средний возраст $16,3 \pm 2,1$ месяца). Пик манифестации в форме регрессивно-кататонического психоза приходился на возраст 16–18 месяцев. Начало атипичного аутизма было в 19 случаях (86%) аутохтонным, в 1 (5%) — психогенным, в 2 (9%) — соматогенно обусловленным. Наблюдалась четкая стадийность (этапность) в развитии как манифестного, так и повторных регрессивно-кататонических приступов психоза. 1-я аутистическая стадия психоза (1–6 месяцев) проявлялась отрешенностью, самоизоляцией, угасанием эмоций, снижением активности, остановкой развития с углублением аутизма (от 32 до 50 баллов).

2-я — стадия регресса (6–12 месяцев) характеризовалась дальнейшим снижением активности, нарастанием глубины аутизма до крайне тяжелого (от 50 до 60 баллов), утратой речи, навыков самообслуживания, опрятности, поеданием несъедобного (синдром Пика). На этом этапе психоза становились особенно выраженными двигательные стереотипии. Следует подробнее остановиться на стереотипной активности, поскольку она считается одним из диагностических критериев детского и атипичного аутизма по МКБ-10 (1994). Больные совершали самые различные движения верхними конечностями: вытягивали пальцы рук и тут же сжимали их в кулак, закладывали один палец на другой, быстро выбрасывали пальцы вперед, сжимали их в кулачки и вертели ими перед глазами, поднимали руки на уровень плеч или держали высоко над головой. Возвращались свойственные более ранним этапам развития примитивные жесты в виде хаотических атетозоподобных движений в пальцах кистей. Больные периодически напрягали мышцы торса, прижимали согнутые в локтевых суставах руки к туловищу и тут же совершали разнообразные причудливые движения, взмахивали руками как крыльями, потирали кисти друг о друга. При этом регресс почти не затрагивал у данных больных крупную моторику. Калейдоскоп двигательных стереотипий был настолько велик, а их характер и смена столь частыми, что поведенческие фенотипы при ДПА менялись в течение коротких временных промежутков. В связи с этим, для уточнения нозологического диагноза и дифференциации с другими формами психогического атипичного аутизма на данном этапе, возникала необходимость проведения молекулярно-генетического обследования.

3-я — кататоническая стадия психоза (от 1,5 до 2 лет)

характеризовалась смягчением выраженности тяжелого аутизма (от 50 до 45 баллов), возникновением выраженных кататонических расстройств в форме двигательного возбуждения с манежным бегом, кружениями, раскачиваниями по диагонали или из стороны в сторону в положении стоя, сидя и лежа, прыжками, лазанием по мебели, карабканием вверх с импульсивностью, негативизмом, недержанием белья, глотанием пищи кусками, однообразными двигательными стереотипиями в кистях рук.

По завершении 3-й стадии у всех 22-х больных АПА отмечался постепенный (литический) выход из психоза. В ремиссии сохранялись гиперактивность с импульсивностью, неврозоподобные (в виде примитивных навязчивостей) расстройства. Аутизм смягчался (от 38 до 32 баллов), при этом частично преодолевался регресс в развитии. Наблюдалась слабая познавательная активность. Больные реагировали на окружающих, но эмоциональная привязанность к родным не формировалась. Они лучше понимали обращенную речь, но экспрессивная речь не восстанавливалась. Формировались навыки опрятности. В целом аутизм в виде отгороженности от окружающей действительности со стереотипными формами деятельности сохранялся на протяжении всего заболевания.

Сопоставление по времени стадий развития описанных психозов и физиологических кризовых периодов у больных показало следующее: манифестные приступы психоза возникали в I кризовом периоде, в то время как во II физиологическом кризовом периоде (в возрасте от 6 до 8 лет) развернутые регрессивно-кататонические приступы психоза с выраженным моторным возбуждением, как правило, не возникали. Отмечались лишь фазные колебания активности (с длительностью в 1-2 недели) в виде усиления двигательного возбуждения с лазанием, ползанием, прыжками, игрой с пальцами рук, углублением аутистических расстройств (32-40 баллов), сменявшейся гиперактивностью без углубления аутизма. Тотальная глубокая задержка в психическом развитии во II кризовом периоде онтогенеза (относительно благоприятном для психического развития) не преодолевалась, и больные были необучаемыми.

В периоде III физиологического возрастного криза (в пубертатном возрасте) все больные с ДПА переносили повторные, близкие по психопатологической структуре к манифестным, но менее продолжительные (6-10 месяцев) регрессивно-кататонические приступы психоза, с углублением аутизма (50-60 баллов), остановкой психического развития и последующим нарастанием олигофреноподобного дефекта.

Атипичный аутизм при синдроме Ретта

Во всех 21 изученных случаях наличие синдрома Ретта было подтверждено молекулярно-генетическим методом (определялся ген MeCP2 или наличие неравной инактивации хромосомы X).

Манифестация заболевания в выделенной группе больных определялась в пределах от 13 до 36 месяцев жизни (средний возраст $19,7 \pm 2,9$). Пик манифестации болезни, так же как и у больных детским процессуальным аутизмом, приходился на возраст 16-18 месяцев жизни ребенка. Начало заболевания было у 12 больных (57%) аутохтонным, у 6 (29%) – психогенным, у 3 (14%) — соматогенно обусловленным. Атипичный аутизм у этих больных сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (более 10 лет) и изменялся лишь по степени выраженности на разных стадиях болезни.

На основании детального изучения установлены следующие особенности клинических проявлений стадий развития болезни при CP с атипичным аутизмом: для 1-й стадии – аутистической (3-10 месяцев) были характерными аутистическое отрешение, нарушение коммуникативных навыков, возникновение индифферентности к окружающим, снижение познавательной активности, замедление психофизического развития с последующей его остановкой, а также продуктивные расстройства в форме фобий, аффективных нарушений (дистимии или гипомании с дурашливостью). Аутизм в течение этой стадии углублялся от 30 до 45 баллов, т.е. от легкого/умеренно выраженного до тяжелого.

На 2-й стадии — регресса (от нескольких месяцев до полутора лет) у больных интерес к окружающему полностью утрачивался, они переставали реагировать на родных, не смотрели в глаза, целиком погружались в свой собственный мир. Выраженность аутизма продолжала углубляться (от 45 до 55 баллов). Игровая деятельность стереотипизировалась и переходила на протопатический уровень, исчезали навыки самообслуживания и опрятности, пропадала экспрессивная и рецептивная речь. В кистях рук возникали движения древнего архаического уровня: “моющего” или потирающего типа, и ряд других движений – битье кистями по подбородку, касание пальцами рук подбородка, носа, шеи, груди, заведение рук назад, за спину, поднятие их над головой, потягивание себя за волосы или за уши. Эти движения заполняли почти все время, они совершались стереотипно и насильственно, прерывались только при их удерживании или во сне. При этом нарастала редукция целенаправленных ручных движений, отмечалась полная утрата приобретенных к этому времени навыков:

больные переставали захватывать и удерживать в руках предметы. Кроме ручных стереотипий, у больных СР отмечались также стереотипные движения языка, облизывание пальцев кистей, закладывание их и предметов в рот. Нарушалась крупная моторика, походка становилась атактической, больные часто спотыкались. Частично у них утрачивалась способность спускаться с лестницы, но в целом навык ходьбы сохранялся.

3-я стадия болезни, которая обозначается в литературе как “псевдостационарная”, характеризовалась периодически возникающим двигательным возбуждением с импульсивностью и негативизмом, бруксизмом, двигательными стереотипиями. Описанные расстройства было трудно отличить от кататонических*.

Постепенно выраженность аутистической отрешенности становилась колеблющейся, возобновлялись попытки кратковременного общения, восстанавливалась глазная реакция. Глубина тяжелого аутизма на данной стадии болезни смягчалась от 55 до 45 баллов. Оживлялось эмоциональное отношение к родным. Стереотипии в моторной сфере сохранялись, но становились менее интенсивными, приобретали более обыденный характер, перемежались “светлыми промежутками”. При ослаблении интенсивности двигательных стереотипий смягчалась отрешенность, наблюдалась положительная динамика в развитии рецептивной и частично экспрессивной речи. Насильственные движения видоизменялись, протекали с характером навязчивостей.

Описанная 3-я стадия болезни у больных СР с атипичным аутизмом, как указывает ряд исследователей (Gillberg, Coleman, 1992; Hagberg, 1989), может продолжаться десятилетиями. По нашим наблюдениям, на 3-й стадии болезни были возможны колебания состояния (преимущественно во II и III кризовых периодах онтогенеза), возникающие как аутохтонно, так и после психогений или соматогений, происходили углубление аутистических расстройств (до 40-45 баллов), усиление двигательных стереотипий с периодическим углублением регресса, сменяющимися через короткие промежутки времени (2-3 недели) проявлениями гипердинамического синдрома с суетливостью, бесцельным перемещением в пространстве, импульсивностью и уменьшением выраженности аутизма (до 32-37 баллов). Это делало течение болезни на 3-й стадии синдрома Ретта волнообразным.

*В данном исследовании 3-я стадия болезни при СР названа кататонической.

Однако ни у одного из обследованных нами больных с атипичным аутизмом при СР за период наблюдения (более 10 лет) полной утраты навыков ходьбы и спастической ригидности (перехода в IV стадию “тотальной деменции”, описанную при синдроме Ретта рядом исследователей (Башина, 1999; Башина, Симашкова, Горбачевская, Якупова, Кожушко, Изнак, 1994; Башина, Симашкова, Грачев, Горбачевская, 2001; Ворсанова, Юров, Шейзон, Юров, 2003; Gillberg, Coleman, 1992), не наступило. В 1/3 изученных случаев при СР с атипичным тяжелым аутизмом к концу 2-й - началу 3-й стадии возникли различного типа и характера эпилептические припадки.

Следует отметить, что поведенческие фенотипы на 3-й стадии болезни у одних и тех же больных менялись столь часто, что нередко и неоднократно возникала необходимость нозологической дифференциации этих случаев с атипичным процессуальным аутизмом.

Атипичный аутизм при синдроме Мартина-Белл

Диагноз синдрома Мартина-Белл, или ломкой X-хромосомы (Х-ФРА), у всех 19 больных был подтвержден методами молекулярной генетики. Манифестация заболевания в этих случаях происходила в возрасте от 7 до 36 месяцев (средний возраст $14,9 \pm 2,4$). Пик манифестации в форме регрессивно-кататонического приступа психоза приходился на 12–14 месяцев жизни. Начало заболевания у 16 больных (84%) было аутохтонным, у 1-го (5%) — психогенным, у 2-х (11%) — соматогенно спровоцированным. Больные атипичным аутизмом при Х-ФРА перенесли 57 регрессивно-кататонических приступов (19 манифестных и 38 повторных). Глубина аутизма менялась от тяжелого в приступах психоза (37–60 баллов) до легкого/умеренно выраженного (30–36 баллов) вне обострений. В этих случаях также наблюдалась четкая стадийность (этапность) в развитии регрессивно-кататонического приступа психоза, имеющего, однако, свои отличительные особенности.

Так, 1-я — аутистическая стадия приступа (6-12 месяцев) характеризовалась доминированием у больных отторжения тактильного контакта с матерью, что сочеталось с боязливостью, избеганием взгляда. Резко снижалась активность, останавливалось психическое развитие. Выраженность аутизма соответствовала тяжелой его степени (40-50 баллов). К особенностям аутистического поведения у этих больных можно отнести его осциллирующий характер с периодически возникающей тенденцией к смягчению отрешения.

На 2-й — регрессивной стадии (12-24 месяца) — степень

аутизма еще более углублялась (от 50 до 60 баллов), нарастала отрешенность, утрачивались навыки самообслуживания, опрятности. Нарушалось понимание обращенной речи, обеднялся словарный запас. У больных речевой поток с ускоренным “выпаливанием” отдельных слов все чаще сопровождался запинками, персеверациями. На фоне снижения психической активности речь распадалась на отдельные слоги, но через короткие промежутки времени (10-15 минут) на фоне подъема активности она могла вновь становиться связной. Были особенно выраженными двигательные стереотипии архаического уровня: потряхивания кистями при эмоциональном оживлении, взмахи их на уровне плеч как “крыльями”, “поперечные” движения кистями. Больные в положении лежа поочередно сгибали и разгибали руки в локтевых и ноги в коленных суставах (“молотящие” движения), совершали “рубящие” движения руками, складывали кисти рук в “замок” и били ими себя по подбородку, кусали первый и второй пальцы рук, тыльную поверхность кисти (до образования мозолей на коже).

3-я — кататоническая стадия (3-6 месяцев) приступа психоза у больных с атипичным аутизмом при X-ФРА была менее выраженной. Двигательное возбуждение чередовалось с субступорозными состояниями. Больные то раскачивались в положении сидя или стоя, подпрыгивали, совершали повороты вокруг себя, бесцельно бегали по кругу или по прямой, то застывали в позе “султана” или, подкладывая одну согнутую в коленном суставе ногу под себя, заводили голову под локоть (как “под крыло”). У всех больных была выражена эхолоалия, у большей части — элективный мутизм. Двигательные стереотипии со временем видоизменялись и упрощались. Степень аутистических расстройств была колеблющейся в пределах тяжелого аутизма (от 37 до 45 баллов). У 2-х больных отмечались эпилептические приступы.

Спустя в среднем 3 года после манифестации психоза наступал выход из психотического состояния, в периоде которого уменьшались проявления аутизма (с 37 до 32 баллов), но сохранялись колебания активности, преобладали гиперактивность с поведенческими расстройствами, агрессией к окружающим. Отмечалась лишь незначительная положительная динамика в психическом развитии.

Что касается динамики развития психозов и периодов физиологических кризов, то у всех этих больных во II и III возрастных кризовых периодах отмечались повторные регрессивно-кататонические приступы, близкие к манифестным по психопатологической

структуре, но менее продолжительные. Глубина аутизма в последующих приступах вновь резко нарастала и соответствовала его тяжелой степени (45–55 баллов). В ремиссиях, напротив, явления аутизма смягчались (до 30–36 баллов), на первый план в клинической картине выступали симптомы задержанного дизонтогенеза с нарастающими проявлениями гипердинамического синдрома. Описанных ранее в литературе (Башина, 1999; Горбачевская, Якупова, 1999; Давыдовский, 1964) случаев нарастания астении с тотальным снижением активности, свойственного собственно динамике синдрома Мартина-Белл, не отмечалось.

На высоте регрессивно-кататонического психоза больных с атипичным аутизмом при Х-ФРА по поведенческому фенотипу (клинической картине) было сложно отличить от больных атипичным процессуальным аутизмом в периоде перенесения ими регрессивно-кататонического психоза. В ряде случаев для уточнения диагноза больным проводили повторное молекулярно-генетическое исследование.

Атипичный аутизм при синдроме Дауна

Диагноз СД у всех больных был подтвержден с помощью методов цитогенетического исследования. За все время наблюдения 18 больных этой группы перенесли 132 регрессивно-кататонических приступа психоза. Как и в других группах больных, аутизм в этих случаях, также сохраняясь на всем протяжении наблюдения, менялся по степени выраженности от тяжелого в приступах до легкого/умеренно выраженного вне обострений. Манифестация атипичного аутизма при СД в форме регрессивно-кататонического приступа психоза возникала в возрастном периоде от 24 до 36 месяцев (средний возраст $27,5 \pm 1,4$) и в 16 случаях (88%) была аутохтонной, в 1 (5%) — психогенной, в 1 (5%) — соматогенно обусловленной. Пик манифестации приходился на возраст 26–28 месяцев.

На 1-й — аутистической стадии приступа (1–2 месяца) доминировали отрешенность, нарушения коммуникативных навыков, нарастание индифферентности к окружающим, углубление дизонтогенеза задержанного типа с последующей остановкой психического развития и задержкой моторного развития (особенно навыка самостоятельной ходьбы). Глубина аутизма увеличивалась от 37 до 50 баллов.

2-я — регрессивная стадия (1–2 месяца) приступа психоза характеризовалась полной утратой навыков самообслуживания,

опрятности, регрессом речи, игровой деятельности, протопатическими формами познания окружающей действительности, появлением выраженных двигательных стереотипий: перебирание пальцами по средней линии тела перед грудью, поперечные движения кистью у подбородка, битье сложенными пальцами себя по лицу, хаотические атетозоподобные движения в кистях рук. Глубина аутизма соответствовала тяжелой степени (50-55 баллов). Эмоции значительно обеднялись, формировалась симбиотическая форма общения с близкими. Интеллектуальное развитие, задержанное изначально, еще более снижалось.

3-я — кататоническая стадия (2-3 месяца) была наиболее выраженной в этой группе больных. Кататоническое возбуждение сменялось ступорозными состояниями. Больные то переползали по мебели, карабкались наверх, раскачивались из стороны в сторону, то застывали в эмбриональных позах, в позе “ежа”. Отмечались стереотипные атетозоподобные движения в пальцах кистей, заведения рук за голову, за спину, активный негативизм. Глубина аутизма соответствовала тяжелому (40-50 баллов).

Спустя 4-7 месяцев с момента манифестации психоза наступал постепенный выход из приступа со смягчением аутизма (до 37-40 баллов). Больные начинали обращать внимание на происходящие рядом события, в их речи возникали отдельные слова. При этом сохранялись гиперактивность с двигательным беспокойством, импульсивностью, психопатоподобными расстройствами.

В периоде I физиологического возрастного криза (с 2-х до 4-х лет) все больные с атипичным аутизмом при синдроме Дауна переносили серии из 2-х-3-х регрессивно-кататонических приступов (с продолжительностью отдельных приступов в серии до 5-7 месяцев), сходных между собой по психопатологической структуре. В целом продолжительность серий приступов составляла 1,5-2 года. Выраженность аутизма в приступах была тяжелой степени (37-55 баллов). После перенесенных повторных психотических состояний с тяжелым аутизмом у всех больных углублялась задержка умственного развития.

Во II отставленном физиологическом кризовом периоде (6-8 лет) обострений с углублением аутистических расстройств не отмечалось. В 2/3 случаев значительно улучшалось понимание обращенной речи. В экспрессивной речи формировались собственные короткие фразы с редкими аграмматизмами, правильным использованием местоимений по отношению к собственной личности. Больные овладевали слоговым чтением, запоминали основные цвета.

Улучшалась крупная и, в меньшем объеме, мелкая моторика. Развивались эмоции. Мышление оставалось конкретным. В этом периоде развития дети начинали обучение по программе вспомогательной школы. Глубина аутизма у них по шкале CARS соответствовала легкому/умеренному (31-36 баллов). В остальной 1/3 случаев у больных с атипичным аутизмом при синдроме Дауна остановка в психическом развитии, возникшая в период перенесения серии регрессивно-кататонических приступов в I физиологическом кризовом периоде, в последующем — II кризовом периоде не преодолевалась, речь не формировалась, углублялась УМО. Больные были необучаемыми.

В периоде III физиологического возрастного криза (пубертатном возрасте) все 18 больных переносили повторные серии сходных по картине регрессивно-кататонических приступов (до 3-4 приступов с продолжительностью отдельных приступов в серии по 2-3 месяца). Степень аутизма значительно утяжелялась (от 40 до 60 баллов). У 1/3 больных интеллектуальный дефект по структуре приближался к дефекту при болезни Альцгеймера (с утратой навыков, ориентировочной реакции, познавательной активности, речи). Аутизм вне обострений болезни соответствовал по глубине легкому/умеренно выраженному (от 31 до 36 баллов), но не уходил окончательно.

Особенности картины ЭЭГ у больных со злокачественными формами атипичного аутизма в детском возрасте

Нейрофизиологическое обследование больных проводилось в динамике с определенной периодичностью на всех этапах регрессивно-кататонических приступов и в межприступных промежутках на протяжении последующего динамического наблюдения. При этом данные психического статуса точно по датам соотносились с результатами ЭЭГ-исследования. При каждой нозологической форме имела определенная картина нарушений ЭЭГ, как у 80 больных со злокачественными формами атипичного аутизма, переносивших регрессивно-кататонические психозы, так и у 290 больных с первазивными расстройствами без указанных психозов, что, по-видимому, обусловлено типом дизонтогенеза, свойственного тому или иному заболеванию. В регрессивно-кататонических психозах характер ЭЭГ изменялся в зависимости от стадии развития психогического приступа, но при этом отмечались общие для разных нозологических форм патологии изменения.

Остановимся на этом более подробно с учетом ранее опубликованных данных (Горбачевская, Якупова, 1999; Симашкова, Якупова, Башина, 2006; Якупова, Симашкова, 2005). При АПА в доманифестном периоде на фоне диссоциированного аутистического дизонтогенеза (100%) регистрировался сформированный альфа-ритм, характеристики которого соответствовали ЭЭГ, свойственной здоровым детям того же возраста. Этот ритм не разрушался на протяжении течения болезни, но его выраженность зависела от стадии регрессивно-кататонических приступов психоза, так же, как и выраженность тета-ритма. На 2-й — регрессивной стадии отмечалось значительное усиление тета-ритма при значительном уменьшении альфа-ритма. Снижение остроты психоза с редукцией регрессивных проявлений сопровождалось редукцией тета-ритма. При этом индекс альфа-ритма повышался. На 3-й — кататонической стадии приступа тета-ритм значительно нивелировался, доминировал возрастной альфа-ритм и сохранялся повышенным индекс диффузной бета-активности.

При синдроме Ретта с атипичным аутизмом на фоне задержанного (9%), диссоциированного (43%) доманифестного дизонтогенеза и в 48% нормального онтогенеза на 1-й стадии течения болезни чаще всего наблюдалась ЭЭГ-картина со сформированным соответственно возрасту альфа-ритмом. В дальнейшем по мере развития болезни альфа-ритм редуцировался. Постепенно на первый план в картине ЭЭГ выходил тета-ритм, который на 3-й псевдостационарной стадии развития болезни становился доминирующей активностью во всех зонах коры.

Динамика картины ЭЭГ при СД с атипичным аутизмом имела прямо противоположную направленность, по-видимому, свойственную характеру задержанного дизонтогенеза (100%), обусловленного трисомией по 21-й хромосоме. Изначально в ЭЭГ отсутствовал соответствующий возрасту альфа-ритм, а в затылочных зонах коры регистрировался его ранний функциональный аналог. Во всех зонах доминировала ритмическая тета-активность. В дальнейшем наблюдалось постепенное уменьшение тета-ритма, который лишь периодически усиливался во время перенесения больными регрессивно-кататонических приступов психоза (на 2-й стадии регресса). На 3-й кататонической стадии усиливался бета-ритм.

При Х-ФРА в картине ЭЭГ на фоне задержанного (100%) дизонтогенеза в доманифестном периоде присутствовал выраженный тета-ритм, который сохранялся длительное время на протяжении болезни. При этом альфа-ритм у большинства больных отсутствовал и с возрастом не формировался. По-видимому, такая картина изменений

в ЭЭГ при данном заболевании обусловлена свойственным ему характером биохимических нарушений, которые, в свою очередь, связаны с длительным действием мутантного гена. В манифестном и повторных регрессивно-кататонических приступах психоза, в период 2-й регрессивной стадии выраженность тета-ритма усиливалась, резко снижался индекс альфа-ритма (если он был сформирован). На 3-й — кататонической стадии в ЭЭГ наблюдалось усиление бета-ритма. При данном заболевании, чаще всего сопровождающемся выраженной тета-активностью, присутствие тяжелого аутизма на определенных стадиях регрессивно-кататонических приступов психоза, как правило, усиливало картину имеющихся нарушений в ЭЭГ.

Таким образом, при всех изученных заболеваниях для картины ЭЭГ на стадии регресса в психозе была характерна редукция альфа-ритма, если он был до этого сформирован, появление, либо усиление θ -ритма. Наличие кататонии без регресса на 3-й стадии регрессивно-кататонического психоза не сопровождалось возникновением тета-ритма в ЭЭГ, но в этот период значительно усиливался бета-ритм. При улучшении клинического состояния восстанавливался альфа-ритм, заметно уменьшалась или редуцировалась тета-активность.

Полученные нейрофизиологические данные позволяют заключить, что наличие выраженной ритмической тета-активности при атипичном аутизме может рассматриваться как ЭЭГ-коррелят незрелости, остроты состояния и регресса психических функций.

Коррекция больных со злокачественными формами атипичного аутизма

Абилитационные усилия были направлены на купирование позитивных и частично негативных симптомов, улучшение трофики нервной ткани и на обязательное проведение коррекционных обучающих программ, нацеленных на восстановление поврежденных тяжелым атипичным аутизмом основных психических функций ребенка и социального взаимодействия.

Как показали результаты настоящего исследования, подходы к фармакотерапии атипичного аутизма в периоды перенесения регрессивно-кататонических приступов психоза с тяжелым аутизмом разного происхождения (при атипичном процессуальном аутизме, синдроме Мартина-Белл, синдроме Дауна, и на 2-й – 3-й стадиях болезни при синдроме Ретта) были едиными. Лечение включало комбинированное базисное использование преимущественно типич-

ных, реже атипичных нейролептиков (при АПА) с антипсихотической активностью в сочетании с нейропротективной, нейротрофической терапией ноотропами. Больные также получали антидепрессанты, антиконвульсанты, цереброваскулярные, диуретические средства, витамины. Применялись типичные нейролептики, в основном, производные фенотиазина (тизерцин (6,25-25 мг/сутки), терален (2,5-10 мг/сутки), ларгактил (10-20 мг/сутки), этаперазин (2-8 мг/сутки), апотрифлуоперазин, стелазин (2,5-5 мг/сутки), неупелтил (1-15 мг/сутки)); производные тиоксанта (хлорпротиксен, труксал (5-15 мг/сутки)); производные бутирофенона (галоперидол (0,2-1 мг/сутки)); замещенные бензамиды (эглонил (50-150 мг/сутки)); атипичные нейролептики: производные дибензодиазепаина (азалептин, лепонекс (6,25-12,5 мг/сутки)), рисполепт (0,2-1 мг/сутки). Как типичные, так и атипичные нейролептики применялись обязательно в сочетании с противопаркинсоническими антихолинергическими препаратами (циклодол, паркопан (0,5-4 мг/сутки)).

Курсовое лечение ноотропами* комбинировали с базисной терапией нейролептиками на ранних этапах (со 2-й стадии “регресса”) с целью сокращения сроков остановки в развитии, выраженности регресса и смягчения формирующейся тяжелой задержки развития, гипердинамического синдрома. Применяли нейропептиды и их аналоги (церебролизин (1,0 в/м № 10), кортексин (10 мг-2,0 № 10), церебрамин (10 мг/сут.— 3 недели), аминокислоты (глицин (300 мг/сутки — 1 месяц), “биотредин” (1 табл./сутки — 1 месяц)), производные пирролидона (пирацетам и его аналоги — ноотропил, луцетам (400-600 мг/сутки — 2 недели)); производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (фенибут (125-250 мг/сутки — 2 месяца) пантогам (250-500 мг/сутки — 2 месяца)).

С целью купирования неврозоподобных расстройств, гипердинамического синдрома использовались антидепрессанты: ингибиторы нейронального захвата (амитриптилин (6,25-12,5 мг/сутки), мелипрамин (6,25-12,5 мг/сутки), анафранил (6,25-12,5 мг/сутки), лудиомил (5-20 мг/сутки), азафен (6,25-25 мг/сутки)); избирательные ингибиторы нейронального захвата из группы СИОЗС (золофт (12,5-25 мг/сутки)) .

Противосудорожные препараты, действующие преимущественно на центральные нейромедиаторные аминокислоты (депакин, конвулекс

*Согласно данным Н.Н. Заваденко (2005), в группу ноотропов включены также нейропептиды, аминокислоты, многокомпонентные лекарственные средства.

(50-300 мг/сутки)); ингибиторы возбуждающих нейромедиаторных аминокислот (ламиктал (25-50мг/сутки)); аминостильбены (финлепсин (50-150 мг/сутки)) были направлены на купирование двигательных стереотипий различного происхождения, судорожных состояний (при СР и Х-ФРА); одновременно использовался также антипсихотический и стимулирующий эффект малых доз указанных препаратов, направленный на преодоление собственно аутизма.

Диуретические средства (лазикс (1-2 мг/сутки), диакарб (125-250 мг/сутки), магния сульфат) применялись в острых состояниях для лечения гипертензионного синдрома и для смягчения кататонического возбуждения.

Из поливитаминов применяли преимущественно “Пиковит”.

Методы психофармакотерапии легкого/умеренно выраженного аутизма (вне кризовых обострений) были также сходными в указанных 4-х нозологически разных группах больных, но в целом кардинально отличались от применяемых в периоде перенесения регрессивно-кататонического приступа психоза. Предпочтение отдавалось развивающей и восстановительной курсовой терапии глутаматергическими адаптогенам (акатинолу мемантину (1-2,5мг/сутки) — 2-4 месяца); нейропептидам и их аналогам (кортексину (10 мг – 2,0 № 20), церебрамину (10 мг/сутки — 3 недели), церебролизину (1,0-2,0 в/м № 10-20), семаксу (0,1%) — 50 мкг/сутки — 1 месяц), биолану (в возрастной дозировке — 1 мес.); аминокислотам: когитуму (125-250 мг/сутки — 1 мес.), глицину (300 мг/сутки — 1 мес.), биотредину (1 табл./сут. — 1 мес.), которые чередовали с курсами ноотропов: фенибута (125-250 мг/сутки.— 1 мес.), пантогама (250-500 мг/сутки — 1 мес.), пирацетама (400-800 мг/сутки.—2 недели). Назначали фенотропил (50-100 мг/сутки —1 мес.); многокомпонентные лекарственные средства (инстенон (0,5-1 табл./сутки —1мес.), актовегин (1-2 др./сутки — 2 мес.)). Применяли также цереброваскулярные средства (винпоцетин, кавинтон (2,5-5 мг/сутки), стугерон (12,5 мг/сутки), глиатилин (400 мг/сутки), мексидол (62,5-125 мг/сутки.). Имело место и гомеопатическое курсовое лечение (церебрум-композитум, убихинон –композитум, коэнзим композитум (2,2 мл в/м №15)). Продолжали давать противосудорожные средства, указанные выше, поливитамины.

Комбинированное лечение ноотропами с нейролептиками сохранялось только при АПА и включало, наряду с ведущим лечением ноотропами, небольшие дозы нейролептиков со стимулирующим эффектом (этаперазин (2-4 мг/сутки), респолепт (0,2-0,5 мг/сутки)).

Биологическая терапия в максимально ранние сроки уже на фоне

регрессивно-кататонического психоза и при дальнейшем течении болезни сочеталась с поведенческой терапией, развивающими формами восстановительного обучения (программа, разработанная В.М. Башиной с соавт, 1989,1999; программа ТЕАССН, интегрирующая педагогические мероприятия и методы поведенческой терапии (Schopler et al., 1983,1995); программа поведенческой терапии АВА (Lovaas,1987).

Реабилитационная работа проводилась комплексно, интегративно группой специалистов различного профиля (детскими психiatрами, психологами, логопедами, педагогами-дефектологами, музыкальными работниками, врачами и методистами ЛФК и др.) на базе различных учреждений (дневных полустационаров, организованных на базе Отдела по изучению проблем детской психиатрии с группой исследования детского аутизма НЦПЗ РАМН, Научных центров, психиатрических больниц и реабилитационных центров Росздрава, Центров психолого-медико-социального сопровождения детей и подростков Департамента образования г. Москвы, интегративных групп детских садов при преемственности реабилитационных усилий в этих организациях).

Результаты проведенного исследования показали, что даже раннее определение тяжелых форм атипичного аутизма в детском возрасте с правильной и своевременной постановкой нозологического диагноза и безотлагательное проведение коррекционных мероприятий с применением эффективных современных методов фармакотерапии и реабилитации позволяют достичь лишь незначительных положительных результатов в преодолении когнитивной дисфункции, в восстановлении навыков опрятности, улучшении моторики, адаптации в пределах семьи.

Обсуждение

При нозологически разных видах злокачественного атипичного аутизма (атипичного процессуального аутизма (или злокачественной детской шизофрении), атипичного аутизма при генетической патологии хромосомного, генного генеза — синдромах Дауна, X-ломкой хромосомы, Ретта) установлены сходные манифестные регрессивно-кататонические состояния. Несмотря на некоторые различия в сроках манифестации психозов, разную их продолжительность и глубину, они протекают последовательно по психопатологически сходным стадиям (этапам) развития: аутистической (1-я), регрессивной (2-я),

кататонической (3-я). К особенностям формирования регрессивно-кататонического психоза при разных видах злокачественного атипичного аутизма следует отнести первоначальное появление негативных расстройств (аутистических и регрессивных), вслед за которыми возникают позитивные (кататонические) симптомы. Оказалось, что аутистические проявления в психозе достигают своего апогея на стадии регресса в виде выраженной остановки в развитии, предшествующей утрате ранее приобретенных навыков. Обнаруженные факты находят объяснение в положениях И.В. Давыдовского (Давыдовский, 1964) и Н. Jackson (Jackson, 1931) о том, что регресс, как негативное расстройство, первичен и наступает раньше, чем возникают позитивные расстройства, и что наличие негативных расстройств обуславливает образование присущего им круга позитивных симптомов. Так, проявления регресса, установленные в структуре регрессивно-кататонических приступов разных видов атипичного аутизма как негативная картина болезни, создают предпосылки для позитивных кататонических расстройств тяжелых регистров. Продуктивные расстройства более легких регистров (в частности, аффективных) в динамике развития регрессивно-кататонического психоза практически не наблюдаются. Установленная фенотипическая универсальность регрессивно-кататонических приступов психоза, их сходство при разных нозологических видах атипичного аутизма может быть объяснена в аспекте эквивиальности как “общего знаменателя психического расстройства”. По И.В. Давыдовскому (Давыдовский, 1964), патогенетической нивелировки этиологических факторов, обусловленной биологически, “природа достигает приспособлением в измененных условиях жизни (болезни) с помощью скромных средств, материалов и способов действия”. Согласно А.В. Снежневскому (Снежневский, 1974), решающая роль в становлении эквивиальности принадлежит так называемой “точке отсчета”. В тех случаях, когда исследование ограничивается данной манифестацией психоза, только существующим в момент исследования состоянием, неизбежен вывод об одинаковом, не зависящем от нозологических особенностей болезни, проявлении психических расстройств. В проведенном исследовании такой точкой отсчета предположительно была манифестация регрессивно-кататонического приступа психоза преимущественно в одни и те же временные периоды (16-18 месяцев жизни) в круге атипичного процессуального аутизма и синдрома Ретта, Мартина-Белл со сходной картиной атипичного аутизма.

Возраст больных с атипичным аутизмом, сопряженный с физио-

логическими кризовыми возрастными периодами, выступает как фактор условия (“пускового момента”) в манифестации злокачественных форм атипичного аутизма, играя одновременно и патогенетическую роль. Опираясь на точку зрения о том, что онтогенез нервной системы претерпевает так называемые критические периоды, когда происходят значительные структурно-функциональные перестройки, которые обеспечивают формирование новых физиологических функций, можно предположить, что для этих периодов характерна особая чувствительность к повреждающим факторам. По нашим данным (Башина, Симашкова, Горбачевская, Якупова, Кожушко, Изнак, 1994; Симашкова, 2006), пик начала тяжелых форм атипичного аутизма приходится на 16-18 месяцев жизни ребенка, что совпадает с периодом значительных морфологических преобразований мозга и пиком постнатального лизиса по типу программированной клеточной смерти нейронов в зрительной коре (Klemp, Riedel, Harper, Kretschmann, 1991). В этом же возрастном периоде происходит существенное увеличение уровня аутоантител к фактору роста нервов (Клюшник, 1997), которое можно рассматривать как факт подтверждения нарушения развития центральной нервной системы. Этот возраст характеризуется также наиболее существенными изменениями биоэлектрической активности мозга: на ЭЭГ здоровых детей отмечено скачкообразное статистически значимое увеличение частоты альфа-ритма в 14-15 месяцев жизни ребенка с 6-7 на 7-8 Гц (Галкина, Боровова, 1992). Патологические воздействия, к которым относится манифестация атипичного аутизма, падающая на критические периоды онтогенеза ЦНС, по-видимому, могут приводить к нарушениям психического развития, когнитивной дисфункции, возникновению тяжелых расстройств аутистического спектра со сходной клинической картиной, преобладанием аутистических, регрессивных, кататонических расстройств независимо от их разной нозологической принадлежности.

При этом обнаруживаются различия в зависимости от кризовых периодов онтогенеза при каждом из изученных нозологически разных расстройств. При атипичном процессуальном аутизме эндогенного (шизофренического) генеза затяжные регрессивно-кататонические состояния возникают в I и III кризовых периодах онтогенеза и сопровождаются проявлениями тяжелого аутизма в их структуре. При синдроме Мартина-Белл (X-ФРА) — развитие сходных по картине регрессивно-кататонических психозов, как первых манифестных, так и повторных, четко совпадает по времени со всеми тремя (I, II, III)

кризовыми периодами онтогенеза и сопровождается проявлениями тяжелого аутизма в их структуре. При синдроме Дауна регрессивно-кататонические психотические состояния протекают сериями лишь в I и III кризовых периодах онтогенеза и также сопровождаются углублением аутизма. При синдроме Ретта стадии течения болезни идентичны стадиям (этапам) развития регрессивно-кататонического приступа при АПА, X-ФРА и СД; манифестация болезни в форме регрессивно-кататонического психоза происходит в I кризовом периоде и характеризуется дальнейшим хроническим течением с сохранением аутистических расстройств на протяжении болезни и с волнообразными обострениями состояния во II и III кризовых периодах онтогенеза (на 3-й псевдостационарной стадии СР).

Все вышеизложенное может служить основанием для рассмотрения регрессивно-кататонических психозов при нозологически разных видах злокачественного атипичного аутизма в рамках единого атипичного детского психоза.

При сходстве клинической картины психоза каждой из изученных форм атипичного аутизма в их структуре имеют место отчетливые нозологически обусловленные различия доминирующих в их картине двигательных стереотипий: подкорковый кататонический — при атипичном процессуальном аутизме и синдроме Дауна, архаический кататонический стволовой — при синдроме Ретта и Мартина-Белл. Такого рода особенности стереотипий можно расценивать как клинический маркер уровней поражения ЦНС (в круге указанных заболеваний).

Отмеченное нами сходство в клинической картине и течении рассмотренных психозов было подтверждено и данными нейрофизиологических исследований. Независимо от изначальной ЭЭГ-картины, отражающей свойственный каждому нозологическому заболеванию тип дизонтогенеза, развитие тяжелого аутизма в рамках регрессивно-кататонических психозов приводит к существенным изменениям ЭЭГ-показателей, однотипных во всех 4-х нозологических группах больных. Характер нарушений ЭЭГ обнаруживает определенную зависимость от стадии формирования регрессивно-кататонического психоза.

Для всех исследованных заболеваний было характерно либо появление, либо усиление тета-ритма в ЭЭГ в период клинического регресса, а также редукция альфа-ритма, если он был до этого сформирован. Наличие кататонии без регресса в развернутой стадии болезни в ЭЭГ не сопровождалось появлением тета-ритма, но в этот период значительно усиливался бета-ритм. При улучшении клиниче-

ского состояния восстанавливался альфа-ритм, заметно уменьшалась тета-активность. Таким образом, есть основание считать, что наличие выраженной ритмической тета-активности может рассматриваться как ЭЭГ-коррелят незрелости и регресса.

Обнаруженное клиническое сходство психотических проявлений в картине регрессивно-кататонических приступов психоза при изученных нозологически разных видах атипичного аутизма, подтвержденное единством ЭЭГ-картины, подчеркивает универсальность феномена тяжелого атипичного аутизма в детском возрасте.

В проведенном исследовании удалось показать, что атипичный процессуальный аутизм при злокачественной детской шизофрении отмечается уже в продромальном периоде (в форме аутистического дизонтогенеза — с пониженной эмоциональностью, асоциальностью). С отрешенности, самоизоляции, остановки развития (аутистического этапа) начинается острый психотический период — манифестный регрессивно-кататонический психоз. Аутизм, углубляясь, сосуществует с последующим регрессом (утратой ранее приобретенных навыков) и выступает как синдром дефицита (Moller, 2007). Атипичный процессуальный аутизм проходит сквозным симптомом как в манифестных, так и в повторных регрессивно-кататонических приступах, обуславливая остановку психического развития, смягчаясь по глубине, сохраняется и в ремиссии, препятствует положительным тенденциям онтогенеза и, как первичный негативный симптом, почти не купируется на терапии. После перенесенного манифестного регрессивно-кататонического психоза, диссоциированный аутистический дизонтогенез становится глубоко задержанным. В случаях катастрофически протекающего процесса с годами формируется близкий к тотальному необратимый олигофреноподобный дефект, который постепенно совершенно перекрывает собой специфический шизофренический дефект (Симсон, 1948).

При других формах злокачественного атипичного аутизма (не шизофренического спектра), при генетически обусловленной патологии — синдромах Дауна, X-ломкой хромосомы — психотический период течения болезни также проявляется только в форме регрессивно-кататонического психоза, который развивается на фоне тотально задержанного дизонтогенеза, обусловленного основным заболеванием. Манифестный психоз также начинается с аутистического этапа. Первичные негативные расстройства в форме аутизма необратимы. Положительные тенденции онтогенеза не оказывают влияния на психическое развитие больных детей. Наряду с первичными негатив-

ными симптомами, выступают когнитивные нарушения в форме дальнейшего снижения интеллекта, безвозвратной утраты речи, ослабление познавательной активности, дефицита внимания.

Таким образом, злокачественный атипичный аутизм при нозологически разных болезнях одинаково тяжелый, безвозвратно останавливает психическое развитие ребенка, приводя к тотально задержанному дизонтогенезу, формированию олигофреноподобного дефекта при АПА и СР и углублению умственной отсталости при СД и Х-ФРА.

Подходы к лечению злокачественных форм атипичного аутизма едины в периоды перенесения больными регрессивно-кататонических приступов психоза и включают комбинированное использование преимущественно типичных нейролептиков с антипсихотической активностью с антиконвульсантами, антидепрессантами, ноотропами.

Вне обострений психоза при Х-ФРА, СД, СР при снижении глубины аутизма показаны ноотропы разного спектра действия. Комбинированная терапия сохраняется лишь при АПА и включает, наряду с ведущим лечением ноотропами, небольшие дозы нейролептиков со стимулирующим эффектом. Реабилитационные мероприятия следует проводить на фоне медикаментозного лечения на всех этапах течения болезни. Как показано в настоящем исследовании, злокачественный атипичный аутизм, являясь по сути своей синдромом дефицита, резистентен к проводимой медикаментозной терапии. Неверное использование фармакотерапии при атипичном аутизме может привести к возникновению рецидива (острого психотического эпизода). Новое в стратегии терапии атипичного аутизма заключается в коррекции глутаматергической дисфункции нейропротективными средствами (акатинол мемантин, препараты магния), направленной на уменьшение первичных негативных симптомов. Их использование дополняет антипсихотическую схему лечения.

В заключении следует отметить, что впервые на репрезентативном клиническом материале дано клинико-психопатологическое описание разных видов злокачественного атипичного аутизма в детском возрасте. Доказано, что он характеризуется как психическое расстройство психотического уровня с преимущественно регрессивно-кататоническими проявлениями и дефицитарной симптоматикой, манифестирующее в раннем детском возрасте как в структуре атипичного детского психоза, так и психозов при умственной отсталости с аутистическими чертами (синдромах Ретта, Мартина-Белл, Дауна).

Литература

1. *Башина В.М.* Аутизм в детстве. — М.: Медицина, 1999.
2. *Башина В.М., Симашкова Н.В., Горбачевская Н.Л., Якупова Л.П., Кожушко Л.Ф., Изнак А.Ф.* Клинические, нейрофизиологические и дифференциально-диагностические аспекты изучения тяжелых форм раннего детского аутизма // Журн. неврол. и психиатр. 1994. Т. 94, № 4. С. 68-71.
3. *Башина В.М., Симашкова Н.В., Грачев В.В., Горбачевская Н.Л.* Речевые и моторные расстройства при синдроме Ретта // Журн. неврол. и психиатр. 2001. Т. 01. № 7. С. 20-24.
4. *Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Юров Ю.Б. и др.* Клинико-генетические корреляции при синдроме Ретта: изучение российской когорты больных. / Журн. неврол. и психиатр. 2002. Т. 102. № 10. С. 23-29.
5. *Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Шейзон П.М., Юров Ю.Б.* Современные представления о синдроме Ретта: клинические, генетические и биохимические аспекты // Психиатрия. Научно-практический журнал. 2003. № 1. С. 62-70.
6. *Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова-Улас с соавт.* Эпигенетические нарушения при аутистических расстройствах: анализ российской когорты больных синдромом Ретта. XIV съезд психиатров России. — М., 2005. С. 188-189.
7. *Галкина Н.С., Боровова А.И.* Спектрально-когерентный анализ альфа-ритма как рациональное направление в изучении развития ЦНС в раннем онтогенезе// Ритмы, синхронизация и хаос в ЭЭГ. — М. 1992. С. 17.
8. *Горбачевская Н.Л., Якупова Л.П.* Особенности картины ЭЭГ у детей с разными типами аутистических расстройств // Аутизм в детстве. — М.: Медицина, 1999. С. 131-170.
9. *Давыдовский И.В.* Проблема патогенеза // Вестн. АМН СССР. 1964. № 9. С. 81-86.
10. *Денисова Л.В.* Умственная отсталость с ломкой X-хромосомой: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1986.
11. *Клюшник Т.П.* Аутоантитела к фактору роста нервов при невропсихических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы. Дисс. ... докт. биол. наук. — М., 1997.
12. *Куприянова Т.А.* Вариабельность фенотипических проявлений у больных и гетерозиготных носительниц ломкой X-хромосомы. Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
13. *Личко А.Е.* Подростковая психиатрия. — Л.: Медицина, 1979.
14. *Маринчева Г.С., Гаврилов В.И.* Умственная отсталость при наследственных заболеваниях. — М., 1988.
15. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / Под ред. Ю.Л. Нуллера и С.Ю. Циркина. — СПб.: Оверлайн, 1994.
16. Психиатрия детского и подросткового возраста / Под ред. К. Гил-

- лберга и Л. Хеллгрена / Под общ. ред. П.И. Сидорова; Пер. со швед. Ю.А. Макковеевой. М.: ГОТгар-мед., 2004.
17. *Симашкова Н.В.* Новые подходы к проблеме атипичного аутизма. XIV съезд психиатров России. — М., 2005.
 18. *Симашкова Н.В.* Психотические формы атипичного аутизма в детском возрасте // Журн. неврол. и психиат. 2006. Т. 106. № 10. С. 17-26.
 19. *Симашкова Н.В.* Атипичный аутизм в детском возрасте: Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2006.
 20. *Симашкова Н.В., Якупова Л.П.* Атипичный аутизм у детей с синдромом Дауна (клинические и нейрофизиологические аспекты) // Психиатрия, научно-практический журнал. 2004. № 01 (07). С. 7-15.
 21. *Симашкова Н.В., Якупова Л.П., Башина В.М.* Клинические и нейрофизиологические аспекты тяжелых форм аутизма у детей // Журн. неврол. и психиат. 2006. Т. 106. № 7. С.12-19.
 22. *Симсон Т.П.* Шизофрения раннего детского возраста. — М., 1948.
 23. *Скворцов И.А., Ермоленко Н.А.* Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. — М.: МЕДпресс-информ. 2003.
 24. *Снежневский А.В.* Нозология психозов. Актуальные проблемы невропатологии и психиатрии / Под ред. Н.К. Боголепова, И. Темкова. — М.: Медицина. 1974. С. 156-169.
 25. *Тиганов А.С., Башина В.М.* Современные подходы к пониманию аутизма в детстве // Журн. неврол.и психиат. 2005. Т. 105. № 8. С. 4-13.
 26. *Юрьева О.П.* О типах дизонтогенеза у детей, больных шизофренией // Журн.неврол. и психиат. 1970. Т. 70. Вып. 8. С. 1229-1235.
 27. *Якупова Л.П., Симашкова Н.В.* Некоторые особенности ЭЭГ детей с аутистическими расстройствами. XIV съезд психиатров России. — М., 2005.
 28. *Acosta M.T., Pearl P.L.* Genetic aspects of autism. In :Autism: A neurological disorder of early brain development // Mac Keith Press. 2006. P. 93-114.
 29. *Bailey D.B., Hatton D.D., Skinner M., Mesibov G.* Autistic behavior, FMR1 protein? Anddevelopmental trajectories in young males with fragile X syndrome // J. Autism Dev Disord. 2001.Vol. 31. P. 165-174.
 30. *Bleuler E.* Руководство по психиатрии. — Берлин, 1911; 1920.
 31. *Gillberg C., Coleman M.* The biology of the autistic syndromes. Clinics and Developmental Medicine, 1992.
 32. *Gillberg C.* Clinical child neuropsychiatry. Cambridge: University Press 1995. 366 p.
 33. *Gillberg C.* Autism spectrum disorders // 16th World Congress of International Association for child. and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (Berlin, 22-26 august 2004), Darmstadt, 2004. P. 3.
 34. *Hagberg B.* Rett syndrome: Clinical peculiarities, diagnostic approach, and posible cause // Pediatr Neurol. 1989. V. 5. P. 75-83.
 35. *Jackson J.* Selected Writings. L., 1931.Vol. 1.
 36. *Kanner L.* Autistic disturbances of affective contact. Nerv. Child,

1943. 2. P. 217.

37. *Klekamp Y., Riedel A., Harper C., Kretschmann H.J.* Quantitative changes during the postnatal maturation of the human visual cortex // *J. Neurol Sci.* 1991. Vol. 103. N2. P. 136-143.

38. *Moller HJ.* Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia // *European Psychiatry* 2007. 22. P. 380-386.

39. *Rogers S.J., Wehner D.E., Hagerman R.* The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders // *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2001. Vol. 22. P. 409-417.

40. *Schopler E., Reichler R.J., Renne B.R.* The Childhood Autism Rating Scale, 1988.

41. *Volkmar F.R., Klin A.* Pervasive developmental disorders. In: *Comprehensive text-book of psychiatry. V. 2*. Eds. B.J.Sadock, V.A. Sadock. Philadelphia, 2000. P. 2659-2678.