

И.А. Марценковский, д.м.н., Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

Возможности профилактики, особенности диагностики и лечения расстройств из спектра аутизма

(резюме по итогам десятилетней программы исследований)

Расстройства нейроразвития – гетерогенная группа нарушений развития центральной нервной системы, в частности макроаномалии (пороки развития) и микроаномалии (аномалии развития трактов и нейротрансмиттерных систем). В клинической практике различают расстройства развития с преимущественным страданием когнитивных функций (умственная отсталость), расстройства развития, вероятно связанные с гипоксически-ишемическим поражением мозга и сопровождающиеся нарушением двигательных функций, парезами и параличами (церебральный паралич), и расстройства первазивного развития. Диагностическая категория первазивных расстройств развития – расстройств из спектра аутизма (РСА) характеризуется качественными нарушениями общения, социального взаимодействия, ограниченными интересами и стереотипными формами поведения.

Мы рассматриваем РСА как спектр, на одном конце которого находятся классические больные, описанные Каннером, характеризующиеся полным отсутствием речи, стереотипным поведением и минимальными социальными навыками, на другом – дети с состояниями, которые называют первазивными расстройствами развития. Несмотря на некоторый дефицит социальных навыков и качества общения, первазивные расстройства развития функционируют на относительно высоком уровне. Различают также расстройство Аспергера, которое находится примерно в середине спектра, между диагнозом классического аутизма и первазивного расстройства. У детей с расстройством Аспергера когнитивное функционирование не нарушено, они обладают достаточно хорошими вербальными навыками, но при этом испытывают значительные трудности при социальном взаимодействии.

Расстройства из спектра аутизма были объектом исследования отдела медико-социальных проблем терапии психических расстройств Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии в течение 2002-2012 гг.

Было рандомизировано 630 детей с РСА в возрасте от 1,5 до 18 лет (средний возраст $4,8 \pm 2,2$ года). Контрольную группу составили 600 психически здоровых детей в возрасте от 2 до 18 лет (средний возраст $5,2 \pm 3,4$ года).

Исследование включало диагностику и оценку тяжести РСА с использованием полуструктурированного диагностического интервью аутизма (ADI-R: Autism Diagnostic Interview Revised) и детской рейтинговой шкалы аутизма (CARS: Childhood Autism Rating Scale); изучение факторов риска расстройства в анамнезе и семейной истории при помощи ранжированной шкалы преморбиды РСА; оценку динамики психомоторного развития, когнитивного функционирования и адаптивного поведения с использованием психообразовательного профиля (PEP-3: Psychoeducational Profile, Third Edition) и шкалы адаптивного поведения (Vineland-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition) в течение 1,5-5 лет. Отдельной задачей было контролируемое исследование влияния на развитие детей с РСА сенсорной стимуляции (интеграции), альтернативной коммуникации, методов, направленных на развитие «понимательной» части речи, специальных методов когнитивно-поведенческой, игровой терапии, диет с ограничением глютена и/или казеина и психотерапии коморбидных психических и поведенческих расстройств. Изучалась клиническая эффективность рisperидона, арипипразола, метилфенидата, альфа-агонистов (клонидина, гуанфацина), атомоксетина, мегангина, галантамина, омега-3/омега-6 полиненасыщенных жирных кислот.

По данным Министерства здравоохранения Украины, заболеваемость РСА с 2006 по 2010 год выросла в 2,5 раза. Показатель распространенности аутизма стабильно растет в течение четырех последних лет: в 2007 г. – на 28,2%; в 2008 г. – на 32,0%, в 2009 г. – на 27,2%, в 2010 г. – на 35,7%. По предварительным данным, в 2011 г. заболеваемость РСА F 84.0 – F 84.9 выросла на 29%.

Генетический фактор

Наше исследование продемонстрировало, что риск развития РСА статистически значимо возрастает с увеличением возраста как отца, так и матери ребенка на каждые 10 лет. Это позволяет предположить, что биологические механизмы, которые лежат в основе манифестации расстройства, включают появление новых мутаций, связанных со старением организма и изменениями в генетическом импринтинге. Высокая конкордантность РСА у монозиготных близнецов и низкая – у дизиготных позволили выдвинуть гипотезу, что значительная часть случаев РСА может быть объяснена появлением новых мутаций.

Гипотеза была подтверждена в результате многоцентрового международного исследования генотипа аутизма и детской шизофрении (проект № 223423, координатор Хейн Стефансон: Copy number variations conferring risk of psychiatric disorders in children (2009-2011), профинансированного Европейской комиссией в рамках седьмой рамочной программы – Seventh Framework Programme). В рамках исследования было

рандомизировано 400 детей с РСА и 400 психически здоровых испытуемых. Генотипирование образцов ДНК было проведено deCODE genetics (Iceland).

Последние достижения в области технологий цитогенетических исследований природы заболеваний привели к выявлению множества синдромов, связанных с микроделецией и микродупликацией фрагментов ДНК. Частота новых мутаций и степень генного полиморфизма у больных с аутизмом оказалась значительно выше ожидаемой. Были обнаружены многочисленные редкие хромосомные aberrации, каждая из которых может рассматриваться в качестве предиктора расстройства, но в общей популяции больных встречается редко. Сочетание таких случаев генного полиморфизма с несколькими спонтанными мутациями в одном гене может быть первопричиной манифестации РСА. Низкая рождаемость в популяции больных с РСА через давление естественного отбора может сохранить эти редко встречающиеся варианты генотипа.

Риск заболевания РСА с увеличением отцовского возраста возрастает в большей степени, чем материнского. У мужчин и женщин соотношение новых мутаций оценивается примерно как 5,8:1. Это позволяет предположить, что генный полиморфизм при РСА в большей степени связан с новыми мутациями у отцов, особенно пожилых.

Пре- и перинатальные факторы риска

Нам удалось также подтвердить наличие значимой связи повышенного риска развития РСА с рядом пренатальных факторов, таких как прием вальпроевой кислоты, антидепрессантов; злоупотребление алкоголем в течение года перед беременностью, а также некоторых перинатальных факторов – низкого веса при рождении (менее 2500 г), низкой оценки по шкале Апгар на 5-й минуте, гестационного возраста при рождении менее 37 недель, родовспомогательных операций и врожденных пороков развития, курения. Наши данные согласуются с результатами других исследователей.

К числу факторов риска РСА относятся внутриутробные инфекции. В нашем исследовании факты лечения у матерей в первом триместре беременности вирусных и во втором триместре бактериальных инфекций коррелировали с вероятностью диагностики РСА у рожденных ими детей. Существует предположение, что биологическими механизмами реализации бактериального и вирусного факторов риска являются иммунные нарушения и аутоиммунные повреждения желудочно-кишечного тракта, нервной системы и генома плода.

Экологические факторы риска

Экологические факторы также могут быть мутагенными, повышая риск развития РСА. В результате многочисленных исследований в различных регионах мира установлены пять факторов окружающей среды – ртуть, кадмий, никель, трихлорэтилен и винилхлорид, увеличение экспозиции которых предположительно связано с РСА. Еще три экологических фактора – проживание в регионах, которые являются урбанизированными, расположены в более высоких широтах или регионах с высоким уровнем осадков в течение года могут быть связаны с недостаточностью солнечной инсоляции и развитием дефицита витамина D. Считается, что витамин D играет важную роль в восстановлении повреждений ДНК и защите генома от окислительного стресса, являющегося основной причиной его повреждения. Факторы, связанные с дефицитом витамина D, предположительно, способствуют повышению частоты новых мутаций и затрудняют регенерацию генов.

В нашем исследовании установлено накопление случаев РСА в промышленно развитых, экологически неблагоприятных регионах Восточной Украины. Согласно статистическим данным МЗ Украины распространенность расстройства в г. Киеве и Донецкой области превышает 40, в Днепропетровской – 20 случаев на 100 тыс. детского населения. В Центральной и Западной Украине заболеваемость аутизмом ниже. Распространенность РСА в Закарпатской, Житомирской, Ровенской и Тернопольской областях составляет меньше 6 случаев на 100 тыс. детского населения.

Интерпретация этих данных требует осторожности, поскольку различия показателей заболеваемости и болезненности в отдельных регионах могут быть связаны с различной доступностью высокоспециализированной психиатрической помощи детям и связанными с этим различиями в качестве диагностики.

Модель медико-социальной помощи детям с РСА. Роль семейных врачей и специалистов

С учетом требований проводимой в Украине реформы здравоохранения и разграничения медицинской помощи на экстренную (неотложную), первичную, вторичную (специализированную) и третичную (высокоспециализированную) отделом медико-социальных проблем терапии психических расстройств Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии разработана модель оказания медико-социальной помощи детям с РСА. Предложенная модель программно-целевого обслуживания детей с РСА утверждена Министерством здравоохранения (приказ № 108 от 15.02.2010) в качестве клинического протокола.

В соответствии с Указом Президента Украины № 1163/2011 «О вопросах относительно обеспечения прав детей в Украине» в институте был разработан проект положения «О порядке оказания психиатрической помощи детям». В соответствии с этим положением был разработан и уточнен проект модели программно-целевого обслуживания детей с РСА.

Доврачебная помощь предусматривает обучение родителей, персонала дошкольных учреждений, педиатров навыкам скрининга признаков первазивного развития у детей в возрасте от года до 3 лет.

Первичную психиатрическую помощь будут оказывать центры первичной медицинской помощи, они будут предусматривать: первичную диагностику РСА семейными врачами; оказание медицинскими психологами, логопедами кабинетов охраны психического здоровья специализированной коррекционной психологической и логопедической помощи – ранней коррекции нарушений развития детей, построенных на принципах поведенческой терапии.

При наличии у ребенка признаков нарушения развития в соответствии с предлагаемой моделью программно-целевого обслуживания врач первичного звена медицинской помощи (семейный врач) должен будет провести их оценку с помощью одного из специальных диагностических инструментов, таких как Контрольный список для диагностики аутизма у детей раннего возраста – Checklist for Autism in Toddlers (CHAT) или Модифицированный контрольный список для диагностики аутизма у детей раннего возраста – Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT). Эти инструментарию предназначены для скрининга аутизма у детей в возрасте от 18 до 36 месяцев.

Семейный врач должен использовать различные ресурсы для организации медико-социальной помощи детям с особыми потребностями по месту их проживания и обучения, прежде всего территориальных центров реабилитации, создаваемых Министерством социальной политики, и программ специальных образовательных услуг Министерства образования, науки, молодежи и спорта.

В региональных реабилитационных центрах Министерства социальной политики планируется организовать реабилитацию детей с РСА, имеющих когнитивную недостаточность, соответствующую умеренной и тяжелой умственной отсталости (IQ<35).

Важным ресурсом помощи детям с РСА без умственной отсталости или с когнитивной недостаточностью, соответствующей легкой или умеренной умственной отсталости, могут стать специализированные дошкольные учреждения и проекты инклюзивного образования для общеобразовательных школ. В г. Киеве успешно реализуется проект специального дошкольного образования для детей с первазивными расстройствами развития «Ребенок с будущим». Следует изучить эффективность предоставления детям дошкольного и младшего школьного возраста специальных образовательных услуг, построенных на использовании техник прикладного поведенческого анализа (АВА) и/или техник последовательных минимальных вмешательств (floortime technique) непосредственно в учебных заведениях. Такая помощь сможет повысить эффективность инклюзивного обучения.

! Окончательная диагностика РСА относится к исключительной компетенции детского психиатра или детского невролога (при наличии специальной подготовки) и проводится на основании использования диагностических критериев МКБ-10.

Клиническим протоколом рекомендовано использование полуструктурированного интервью с родителями ребенка (ADI-R). Применение инструментария позволяет провести стандартизованную оценку функционирования ребенка в возрасте от двух лет в трех ключевых сферах: реципрокного социального взаимодействия; коммуникации; восприятия, поведения и игровой деятельности.

Проблемы классификации РСА

В настоящее время несколько международных рабочих групп завершили работу над пересмотром классификации РСА. Из МКБ-11 и DSM-V, скорее всего, будут исключены дефиниции синдромов Каннера и Аспергера. Предполагается, что останется понятие расстройства из спектра аутизма, но не отдельных форм заболевания, таких как синдром Каннера, атипичный аутизм или синдром Аспергера. Диагностические границы расстройства будут расширены, применение остаточной рубрики «другие формы РСА» минимизировано. По-видимому, все дети со значительным дефицитом социальных навыков и реципрокного социального взаимодействия будут отнесены к категории «расстройства спектра аутизма». РСА будут классифицироваться по уровням тяжести их социальной дисфункции с выделением легкой, средней и тяжелой форм.

! У большинства рандомизированных нами детей с РСА диагностика расстройства вызвала сложности как для врачей общей практики (педиатров, детских неврологов), так и для детских психиатров: у 44,8% детей ошибочно диагностировалась умственная отсталость, 19,8% – психоорганический синдром, 55% – расстройства развития рецептивной и/или экспрессивной речи (сенсорной, моторной, сенсомоторной алалии).

Многим детям с РСА ошибочно выставлялся диагноз умеренной или тяжелой умственной отсталости, в ряде случаев в диагностическую формулировку вносились указания на наличие симптомов аутизма. Такая диагностическая практика является некорректной с точки зрения требований как МКБ-10, так и DSM-V.

Известно, что 70% детей с синдромом Каннера являются умственно отсталыми. Дифференциальная диагностика между умственной отсталостью и синдромом Каннера лишена клинического смысла. В процессе диагностики следует проверить соответствие расстройства диагностическим критериям аутизма, после чего определить наличие и степень когнитивной недостаточности у пациента.

В DSM-IV умственная отсталость диагностируется на отдельной оси (Axis II). Принято решение относительно введения многоосевой системы и в 11-й редакции МКБ, которая будет предусматривать оценку интеллектуальной недостаточности на отдельной оси. В МКБ-11 умственную отсталость нельзя будет использовать как самостоятельный психиатрический диагноз. Мы будем классифицировать детей не как умственно отсталых, а имеющих ограниченные интеллектуальные возможности.

Диагноз шизофрении, часто выставляемый детям психиатрами Российской Федерации, в анамнезах обследованных нами детей с РСА встречался редко – в 3,2% случаев. Из числа рандомизированных детей с РСА процессуальная природа расстройства была установлена только у 5 (1,3%) детей. Это в целом соответствует данным о частоте ранней манифестации шизофрении у детей дошкольного возраста в США и Европе. В то же время наши результаты противостоят данным Н.В. Симашковой (Научный центр психического здоровья Российской академии медицинских наук) о высокой распространенности так называемого процессуального аутизма и ставят под сомнение обоснованность его выделения.

Инструменты, повышающие качество диагностики РСА

При формулировке диагноза у детей с РСА важное значение имеет оценка особенностей развития ребенка, выделение его сильных и слабых особенностей.

Для оценки особенностей развития ребенка с РСА клиническим протоколом МЗ Украины рекомендовано применение РЕР-R (психообразовательного профиля). Профиль развития ребенка с РСА мы рекомендуем оценивать каждые 6 месяцев. Динамика показателей позволяет определить эффективность лечения, установить, сокращает или увеличивает ребенок в течение времени отставание в развитии.

При обследовании с помощью РЕР-R оценивание проводится по двум шкалам: развития и поведения. По шкале развития оценивается уровень функционирования ребенка в сравнении с ровесниками. Она содержит 131 пробу, тестирующие 7 сфер развития: подражание; перцепцию; мелкую моторику; крупную моторику; зрительно-моторную координацию; познавательные функции; коммуникацию и экспрессивную речь.

Психообразовательный профиль используется у детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет. Если ребенок старше (до 12 лет), то обследование может дать информацию о тех функциях, которые имеют уровень развития, соответствующий возрасту менее 7 лет.

Тест позволяет также оценить уровень когнитивного функционирования ребенка, не имеющего речи. С этой целью возможно также оценивание ребенка при помощи Перечня

умений, определяющих развитие ребенка (Программы Маккуэри). У детей с психическим возрастом 6 лет и старше рекомендовано применение экспресс-теста Векслера (WASHI).

Оценивание уровня развития адаптивного поведения относится к дополнительным средствам диагностики. С этой целью у детей от рождения и до 18 лет может проводиться оценка по шкале Вайнленд, которая является полуструктурированным интервью, которое позволяет количественно и качественно оценить уровень адаптивного функционирования ребенка относительно установленных возрастных нормативов. Шкала позволяет оценить возможности ребенка в четырех сферах: коммуникации, повседневных жизненных навыков, социализации; моторных навыков. В инструментарий также входит Субшкала проявлений дезадаптации, с помощью которой можно оценить поведенческие паттерны, сгруппированные в две группы: проявления дезадаптивного поведения, встречающиеся у детей в норме, например в случаях педагогической запущенности и школьной дезадаптации; проявления дезадаптивного поведения, специфичные для РСА.

Подходы к терапии РСА

Определяющими при терапии РСА согласно клиническому протоколу являются немедикаментозные методы, направленные на навязывание ребенку коммуникации и восстановление развития.

Наиболее обоснованным является применение прикладного поведенческого анализа (АВА) – интенсивной поведенческой программы, предназначенной для формирования желаемого поведения через подкрепление. Первоначально предполагалось, что тренировки по АВА будут проводиться детям с РСА в течение 40 ч в неделю, при этом специалист будет приходить на дом. К сожалению, такую интенсивность занятий обеспечить в условиях украинской системы охраны психического здоровья детей оказалось сложно. Для проведения АВА требуются специалисты, прошедшие специальное обучение. Украинские высшие учебные заведения таких специалистов не готовят. Даже в США, на родине метода, таких недостатков, вследствие этого данная программа недоступна для большинства детей с РСА. АВА может проводиться и менее интенсивно, например предоставляться в дошкольных учреждениях и начальной школе по специальному протоколу: ежедневно, в классе, в течение 1-2 ч.

В качестве альтернативы АВА-терапии при РСА может использоваться программа «Техники последовательных минимальных вмешательств» (floortime technique). По существу, она является разновидностью детской игровой терапии и частью глобальной терапевтической стратегии, именуемой моделью, основанной на развитии индивидуальных различий и взаимодействий – Developmental, Individual-Difference, Relationship-Based model (DIR).

Программу разработал детский психиатр С. Гринспен в качестве специальной формы игровой терапии, направленной на развитие коммуникационных навыков во взаимоотношениях с родителями, достижение эмоциональной взаимности и включенности ребенка.

В начале терапии у ребенка с РСА идентифицируются области социального и коммуникационного дефицита, а затем игра используется как инструмент, развитие которого помогает детям приобрести новые навыки. Идея заключается в том, что игра – естественный путь, посредством которого большинство детей приобретают навыки общения. Ребенок с РСА, как правило, не умеет играть, и задача состоит в том, чтобы научить родителей учить ребенка играть вместе с ними. Наибольшие трудности в начале терапии обусловлены необходимостью привлечения и более или менее продолжительного удержания внимания детей с аутизмом. Последующими терапевтическими задачами являются вовлечение ребенка в игру и достижение эмоциональной взаимности с родителями. На последующих этапах терапии сюжеты и правила игр усложняются, а вовлечение ребенка в игру проводится для обучения его социальным навыкам. Для использования этой программы также необходимы специалисты, прошедшие специальное обучение.

! Как DIR, так и АВА предполагают постепенные, медленные изменения и больше рассчитаны на применение в домашних условиях в течение продолжительного времени, часто годами. Важное условие эффективности терапии – активное участие в ней родителей ребенка. Команде специалистов, вовлеченных в оказание помощи ребенку с РСА и его родителям, требуются большое терпение и обмен информацией.

Командный подход наиболее эффективен, поскольку один человек не может удовлетворить потребности ребенка с РСА в специализированной помощи: пациент должен одновременно получать помощь от логопеда, терапевта, работающего над включенностью, специалистов АВА или DIR как дома, так и в школе.

Чем в более раннем возрасте будет начата терапия РСА и медико-социальная реабилитация, тем лучше прогноз, тем больше шансов, что ребенок максимально приблизится к нормальной траектории психического развития.

Коррекцию перцепторных нарушений (сенсорную интеграцию), преодоление ригидных вкусовых предпочтений и двигательных стереотипов (аутостимуляций), терапию

вовлечением в повседневную деятельность, навязывание развития так же, как и тренировки, направленные на развитие у ребенка коммуникационных навыков, мы рекомендуем проводить, начиная с 1-2-летнего возраста. Рекомендуемые нами формы медицинской помощи детям с РСА также включают специализированные тренировки для коррекции задержек развития мелкой и крупной моторики, зрительно-моторной координации, тренировки с использованием бит-картинок, направленные на развитие «понимательной» части речи. Наряду с прикладным поведенческим анализом эти методы терапии составляют содержание ранних интервенций.

Эффективность сенсорной интеграции у детей в возрасте от полутора года до 4 лет и моторных тренировок в возрасте от 2 до 6 лет была подтверждена нами в результате сравнительных контролируемых исследований.

В возрасте 5-8 лет наряду с прикладным поведенческим анализом (АВА) и floortime-терапией лечение РСА может включать помощь логопедов, специалистов по невербальным методам обмена изображениями (PECS). Эта система удобна тем, что может применяться у лиц, которые не используют речь или которые могут говорить, но испытывают трудности артикуляции или построения фразы, не проявляют инициативу в общении.

Детям с РСА рекомендовано инклюзивное дошкольное и школьное обучение с предоставлением индивидуального учебного плана, включающего занятия, направленные на приобретение социальных навыков, когнитивно-фокусированные упражнения, мероприятия, направленные на коррекцию поведения.

Фармакотерапия

Фармакологическая терапия детей с аутизмом, как правило, сводится к лечению наиболее тяжелых симптомов. Медикаменты не могут вылечить аутизм. Дети с аутизмом часто имеют значительные проблемы со сном, вниманием, импульсивностью, агрессией, тревогой, лабильностью настроения. Действуя согласно клиническому протоколу, мы должны оценить тяжесть нарушений функционирования, которые эти симптомы вызывают у ребенка и, если нарушения тяжелые, рассмотреть возможность нейротропной или психотропной терапии.

Медикаментозное лечение РСА мы рекомендуем начинать с наиболее безопасных препаратов, которые имеют благоприятный профиль побочных эффектов. При нарушениях сна обосновано применение мелатонина ($p < 0,05$). Если мелатонин недостаточно эффективен, а у ребенка кроме нарушений сна наблюдаются проявления эмоциональной дисрегуляции, показано применение α -агонистов (клонидина или гуанфацина). При аутизме с нарушением активности и внимания эффективно применение психостимуляторов (метилфенидата, $p < 0,01$, атомоксетина ($p < 0,01$). Среди психиатров США и Европы существует консенсус относительно высокой эффективности и безопасности применения метилфенидата и атомоксетина у детей с РСА. При коморбидной эпилепсии должны назначаться противоэпилептические препараты. При тяжелых нарушениях настроения, импульсивности и агрессии могут использоваться атипичные антипсихотики, прежде всего рисперидон и арипипразол, рекомендованные FDA (Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) и ЕМЕА (Европейским агентством лекарственных средств) детям с РСА с 5 лет.

Исследованиями, проведенными отделом социальных проблем терапии психических расстройств Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, установлено, что при комбинированном лечении рисперидон повышает эффективность прикладного поведенческого анализа, терапии занятием, улучшает прогноз развития у ребенка с РСА подражания и социально перцепторных процессов.

При обсуждении оптимальной терапевтической стратегии у детей с РСА дискуссия вызывает вопрос о целесообразности ранней, в возрасте от 3 до 5 лет, нейротропной и/или психотропной терапии.

Такая терапия находится за рамками рекомендаций как FDA, ЕМА, так и Государственного экспертного центра Министерства здравоохранения Украины. Тем не менее по меньшей мере 25% украинских детей с РСА в этом возрасте получают глицин, цереброкурин, цитиколин, другие ноотропные и нейрометаболические препараты. С точки зрения принципов доказательной медицины в столь раннем возрасте у детей с РСА обоснованным является применение противоэпилептических препаратов (при наличии припадков) и мепантина (при диспраксических нарушениях).

У детей дошкольного возраста согласно нашим данным дополнительная терапия мепантином повышала результативность сенсорной интеграции и моторных тренировок. Терапия рисперидоном значимо не влияла на эффективность сенсорной терапии, но ухудшала прогноз развития моторных функций.