

Материалы конференции «Актуальные проблемы подростковой и юношеской психиатрии», 22 октября 2015 года

Малинина Е.В., Забозлаева И.В.

**Аутистические расстройства в подростковом возрасте
(клинико-психопатологические и социальные аспекты)**

*г. Челябинск, ГБОУ ВПО Южно – Уральский государственный
медицинский университет Минздрава РФ*

Цель исследования. Изучение клинико-психопатологических особенностей аутистических расстройств в подростковом возрасте для решения реабилитационных и социальных мероприятий. Материал и методы исследования. Ретроспективно, методом случайного отбора было изучено 49 пациентов с аутистическими расстройствами в возрасте 12-18 лет. Всем обследованным диагноз аутизма был выставлен в детском возрасте. Верификация форм аутистических расстройств проводилась в соответствии с МКБ-10 и типологией расстройств аутистического спектра [Н.В. Симашкова, 2013]. Использовались клинико-психопатологическое и клинико-катамнестическое обследование. Кроме клинических методов применено психологическое (методика Векслера, исследование мышления – «Классификация», «Четвертый лишний», «Сравнение понятий»; исследование личности (проективные) – Люшер, «ДДЧ», «Несуществующее животное»; ПДО) обследование.

Оценка клинико-динамических характеристик опиралась на следующие критерии – степень аутизации, речевое развитие, стереотипность поведения, образовательная программа, IQ, CARS. Результаты исследования и их обсуждение. В соответствии с формами аутистических расстройств диагностированными в детском возрасте были выделены три группы: первая – синдром Каннера (n=15), вторая – психотические формы аутизма (n=18), третья – синдром Аспергера (n=15). В первой группе обнаружено 12 подростков мужского пола (80 %) и 3 женского (20 %). В возрастном аспекте преобладали 12-летние пациенты (60 %). Клинические симптомы зафиксированы с первых лет жизни, отражали качественные нарушения социального взаимодействия, коммуникативные трудности, стереотипное поведение и интересы. К подростковому возрасту психопатологические особенности характеризовались неравномерностью формирования отдельных психических функций с выраженностью аутизации, задержанным развитием речи, сохранением эхололий, штампов, персевераций. У 4-х пациентов речь отсутствовала. У всех подростков стойко сохранялся особый стиль поведения с моторными стереотипиями, ритуальным поведением. У 40 % обследуемых в период полового созревания ухудшилось поведение, они стали беспокойными, агрессивными, сексуально расторможенными.

По программе VIII вида обучались 10 детей (67 %), причем двое только на дому. Еще двое – по программе VII вида и трое – в средней школе, но обучение проходило на дому, индивидуально. Оценка результатов методики Векслера демонстрировала неоднозначность картины. Так, у подростков обучающихся по программе VIII вида уровень IQ был в пределах 80 – 53, причем у половины из них получены показатели только по невербальному интеллекту. У тех пациентов, где были оба показателя, разницы между ними большой не было. Кроме того, двое подростков при показателях IQ 76 и 69 обучались по программе средней школы индивидуально. Итоговые оценки CARS в динамике менялись незначительно и были от 36 до 60 баллов. У двух детей (13 %) в подростковый период дебютировала эпилепсия. К моменту осмотра у всех детей диагноз синдрома Каннера сохранялся, все они получали инвалидность. Пациенты второй группы в 67 % случаев были мужского пола и в 78 % – в возрасте 12 лет. К 5 годам всем был выставлен диагноз процессуального аутизма (психотическая форма). У 14 детей (78 %) психотическая

симптоматика дебютировала в возрасте 8–36 месяцев аутохтонно, или после стрессовых ситуаций, инфекций, прививок.

Клиническая картина была представлена регрессивно-кататоническим психозом. Постепенно, через 1,5 – 2 года отмечался выход из психотического состояния. К началу пубертата у всех детей восстановилась речь – с эхолоалиями, подражанием, сложностями диалоговой речи. Сохранялась аутистическая отрешенность разной степени выраженности, от замкнутости, до трудностей понимания ситуаций, трудностей адаптации. Практически все подростки обучались по программе VIII вида и двое в средне школе. Показатели IQ были в пределах 65–87. Особенностью являлась большая разница между вербальным и невербальным интеллектом, например, 74/91, 72/92. При исследовании мышления прослеживались элементы диссоциативного симптомокомплекса – в структуре пиктограмм преобладали атрибутивные образы, снижен показатель адекватности и стандартности и т.д. Результаты исследования личностных особенностей демонстрировали превалирование сенситивного радикала с напряженностью, неуверенностью, коммуникативными трудностями. У двух пациентов к 12 годам диагноз изменен на высокофункциональный аутизм, так CARS в динамике 39,5 (5 лет) и 22 (12 лет), в остальных случаях мы имели дело с олигофреноподобным дефектом. У 4-х подростков (22 %) манифестация психотической симптоматики отмечена после 3-х лет и включала регрессивно-кататонические проявления. Уровень интеллекта в подростковом возрасте низкий - 65–34, в ряде случаев с определением только невербального. Значения CARS в пределах 36. Диагноз у данных пациентов трактовался как атипичный аутизм, все дети были на инвалидности. Третья группа представлена в 100 % случаев подростками мужского пола. В 53 % это были пациенты 12 лет. Всем исследуемым в детском возрасте выставлен диагноз синдрома Аспергера. Они характеризовались как дети с хорошими когнитивными и речевыми способностями, но с ограниченным и повторяющимся поведением. К подростковому возрасту все учились по программе средней школы. Некоторые дети имели высокие интеллектуальные способности по отдельным предметам – математика, физика, информатика, биология, при этом обучались в частных школах или индивидуально. Коэффициент IQ был в пределах 90–117, отмечались высокие показатели вербального интеллекта по сравнению с невербальным (113/95; 117/101; 115/99). При исследовании личностных особенностей выявлена замкнутость, интровертированность, трудности социальной адаптации, выраженная избирательность в контактах. По методике ПДО преобладал сензитивно-шизоидный тип. В 50 % случаев выявлены диссоциативные и мотивационные нарушения мышления. Динамика CARS от значений 30–34 в 5 лет и 15–30 в подростковом возрасте. У одного пациента в возрасте 12 лет начались эпилептические приступы. У 6 подростков к 13–18 годам диагноз был изменен на шизоидное расстройство личности, инвалидность оформлена только у 9. Таким образом, катанестическое исследование детей с расстройствами аутистического спектра продемонстрировало разные исходы.

Важную роль в прогнозировании исхода играли несколько факторов: сохранность коммуникативной речи, выраженность аутизации, уровень когнитивного функционирования и адаптивные навыки. Удельный вес каждого фактора определялся формой аутистического расстройства. Условно можно выделить благоприятный исход, который наблюдался при синдроме Аспергера за счет высокого уровня коммуникативных и когнитивных способностей. Неблагоприятный исход свойственен пациентам с синдромом Каннера, адаптивные навыки развиты плохо, они не способны к самостоятельной жизни, полностью зависят от помощи и поддержки других людей. Психотические формы аутизма имели как благоприятные, так и неблагоприятные виды прогноза. К сожалению, сложно оценить влияние лечебно-коррекционных мероприятий на динамику и прогноз аутизма, поскольку дети получали различные виды помощи, как медицинской, так и психолого-педагогической, как традиционной, так и альтернативной.

Выводы. Прогноз аутистических расстройств определяется формой аутизма и зависит от выраженности психопатологических симптомов.

Марчук С.А., Докукина Т.В., Зажогин А.П., Гилеп А.А., Гайдукевич И.В.
Нарушения в структуре гена металлотиионеина и микроэлементного статуса ребенка как этиопатогенетические маркеры расстройств аутистического спектра

Республика Беларусь, Минск, Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Белорусский государственный университет, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Республики Беларусь

Цель исследования – исследовать роль нарушений в структуре гена металлотиионеина и микроэлементном статусе у детей с расстройствами аутистического спектра в возрасте от 3 до 14 лет, проживающих в Республике Беларусь.

Материалы и методы.

Для оценки микроэлементного статуса детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) применен метод атомно-эмиссионной спектроскопии. В качестве биосубстрата использовалась прикорневая часть волос ребенка с РАС и его родителей. Были исследованы 172 образца волос (86 детей: 24 девочек и 62 мальчиков, и 86 родителей). Исследования проводились на лазерном многоканальном атомно-эмиссионном спектрометре LSS-1. Спектрометр включал в себя в качестве источника возбуждения плазмы двух импульсный неодимовый лазер с регулируемой энергией и интервалом между импульсами (модель LS2131 DM). В качестве нормы содержания для анализируемых биоэлементов будут использованы данные Скального А.В. (2002) и Коломийцевой М.Г. (1970), Unicef (2007) [1, 2].

Для оценки роли полиморфизма гена металлотиионеина в этиопатогенезе РАС проведено клиническое, патопсихологическое и молекулярно-генетическое обследование 41 семьи с детьми в возрасте от 2 до 14 лет, которым установлен диагноз РАС (рубрика F84 – Общие расстройства развития – в соответствии с критериями МКБ – 10, 1993) и 20 семей со здоровыми детьми, не имеющими нарушений психического и физического развития. Основные группы исследования составляли 29 детей с детским аутизмом (F84.0) и 12 детей с атипичным аутизмом (F84.1), у которых отсутствуют в анамнезе данные за органическое поражение головного мозга, нейроинфекции или какие-либо другие факторы предрасполагающие к развитию РАС, а также их родители. 153 Здоровые дети и родители были включены в группы сравнения.

Комплексное клиническое обследование включало объективный осмотр, сбор анамнестических сведений, тщательное клиничко-лабораторное, функциональное и инструментальное обследование, консультации узкими специалистами. Проводилось патопсихологическое обследование с использованием шкалы CARS [Children Autistic Rating Scale, Шоплер, 1980]; шкалы TEACCH-PEP [Psychoeducational Profile, Шоплер, 1979]; Опросника анализа семейных взаимоотношений (АСВ). В качестве биологического материала для молекулярно-генетического исследования использовался буккальный эпителий. Забор материала проводится на базе РНПЦ психического здоровья, молекулярно-генетические исследования – на базе Института биоорганической химии Национальной академии наук Республики Беларусь. В работе были задействованы современные методы молекулярно-генетического анализа: полимеразная цепная реакция, секвенирование и др. Разработана методика молекулярно-генетического исследования с проведением клиничко-генетических корреляций и определением генетических маркеров. Сконструированы олигонуклеотидные праймеры для генотипирования.

Результаты и обсуждение.

В ходе проведенного на базе Республиканского научно-практического центра психического здоровья исследования микроэлементного статуса детей с РАС и их родителей было установлено, что у каждого обследованного наблюдалось нарушение

метаболизма таких микроэлементов, как: кальций, медь, цинк, железо, алюминий. Дисэлементозы присущи как детям с расстройствами аутистического спектра, так и их родителям. Данное обстоятельство может быть обусловлено генетическими особенностями, экологической ситуацией либо сложившимися особенностями питания этих семей. Наиболее отчетливые отклонения содержания микроэлементов у детей с РАС, и их родителей прослеживаются по концентрациям кальция, меди и цинка. При исследовании волос на содержание микроэлементов чаще наблюдаются изменения в сторону снижения показателей (снижение содержания кальция в 27,9 % случаев, меди – 90,7 % и цинка – 65,1 %). Частота встречаемости сниженного содержания микроэлементов у детей с аутистическими расстройствами и их родителей полностью сопоставима по меди (90,7 %) и несколько выше показателей их родителей по цинку (65,1 % у детей и 58,2 % у их родителей) и кальцию (27,9 % у детей и 24,4 % у их родителей). Полученные в результате исследования результаты подтверждаются работами доктора Уильяма Уолша, возглавляющего Пфайффер-центр 154 в США. Изучив анализы 503 пациентов с аутизмом в клинике, У. Уолш и его коллеги обнаружили, что абсолютное большинство пациентов имели ненормальный метаболизм металлов, в частности, цинка и меди. Данные нарушения ученый связывает с нарушением функции белка металлотионеина (МТ), выполняющего ряд важных функций в организме. По его мнению, эти функции включают в себя регуляцию уровней цинка и меди в крови, детоксикацию ртути и других токсичных металлов, участие в развитии и функционировании иммунной системы и нейронов мозга. Неблагоприятное воздействие среды во внутриутробном периоде, грудном периоде или в раннем детстве может нарушить систему МТ, результатом чего будет замедленное или приостановленное развитие нейронов и возможное начало РАС [3]. Поскольку МТ играет важную роль в регуляции баланса меди и цинка у здоровых людей, тот факт, что у большинства пациентов, исследованных в Пфайффер-центре, обнаруживают дисбаланс меди и цинка, подтверждает, что дисфункция МТ является важной частью патологии при аутизме. Другими словами дисбаланс микроэлементов является маркером нарушения функции данного белка. Полученные результаты позволяют предположить возможную роль изменений в структуре гена МТ как этиопатогенетического фактора развития аутизма и дисэлементозов как симптомов данной патологии.

Для подтверждения гипотезы, на базе Республиканского научно-практического центра психического здоровья и Института биоорганической химии Национальной академии наук Республики Беларусь проведены исследования роли полиморфизма гена МТ в патогенезе РАС. Полученные данные указывают на то, что из 41 обследованной семьи, в которой есть ребенок с аутизмом в 33 (80,5 %) отмечались мутации (G/C генотип) в SNP rs45570941 во втором интроне гена МТ3. В 29 (70,7 %) семьях данные мутации отмечались как у детей с РАС, так и у их родителей. В 4 (9,8 %) семьях G/C мутации отмечались либо у одного из родителей, либо только у ребенка. В группах сравнения мутация в установленном SNP rs45570941 не была установлена. Полученные в результате молекулярно-генетического исследования и проведения клинко-генетического сопоставления данные указывают на взаимосвязь SNP rs45570941 во втором интроне гена МТ3 (G>C) с частотой развития аутизма у детей в возрасте от 2 до 14 лет. Выводы. Нарушения микроэлементного статуса присущи как детям с расстройствами аутистического спектра, так и их родителям. Наиболее отчетливые отклонения содержания микроэлементов у детей с РАС, и их родителей прослеживаются по концентрациям кальция 155 и меди (снижение содержания меди в 90,7 % случаях и цинка – в 65,1 %).

Поскольку металлотионеин (МТ) играет важную роль в регуляции баланса меди и цинка в организме, тот факт, что у большинства обследованных пациентов обнаруживают дисбаланс меди и цинка, подтверждает, что дисфункция МТ является важной частью патологии при РАС. Структурные изменения в гене МТ3 (SNP rs45570941 во втором интроне) отмечались у 80,5 % обследованных детей с РАС. Полученные в результате молекулярно-генетического исследования и проведения клинко-генетического

сопоставления данные указывают на взаимосвязь SNP rs45570941 во втором интроне гена MT3 (G>C) с частотой развития РАС у детей в возрасте от 2 до 14 лет. Корреляция структурных нарушений гена MT3, дисэлементозов по содержанию меди и цинка и развития у детей аутистических расстройств позволяют предположить возможную роль мутаций гена MT3 в этиопатогенезе РАС.

Список литературы Скальный А. В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция // Микроэлементы в медицине, 2000 Марчук С.А. О роли дисбаланса макро- и микроэлементов развитии расстройств аутистического спектра. Вестник смоленской государственной медицинской академии 2013. Смоленск, 25 апреля 2013. – С. 162. Jaquelyn McCandless. Children with Starving Brains // Child 3. Neurology