

РОЗЛАДИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА: чинники ризику, особливості діагностики та терапії

*І. А. Марценковський, І. І. Марценковська,
ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України»,
м. Київ*

Існує необхідність посилення національного потенціалу в догляді за дітьми, підлітками та дорослими, які страждають на розлади аутистичного спектра (РАС) та інші порушення нейророзвитку. Для досягнення цієї мети національні експерти мають вирішити завдання в різних сферах, зокрема:

1. Підвищити обізнаність населення, лікарів первинної ланки, лікарів загальної практики, працівників дошкільних освітніх закладів про РАС.

2. Заохотити раннє виявлення та діагностику РАС, сприяти якомога більш ранньому отриманню дітьми з порушеннями нейророзвитку доступу до спеціалізованої допомоги.

3. Дітям із РАС забезпечити доступ до лікування методами, що ґрунтуються на доказових даних, шляхом додаткового навчання батьків, вчителів і клініцистів у рамках найефективніших втручань.

4. Для усунення дискримінації, подолання стигматизації та забезпечення соціальної інклюзії спростити особам, які страждають на РАС та інші розлади нейророзвитку, доступ до закладів дошкільної та шкільної освіти, ресурсів для відпочинку, занять спортом, медичних закладів за місцем мешкання.

5. Забезпечити родини, які мають хворого на РАС члена, соціальною підтримкою на рівні громади.

6. Заохочувати проведення високоякісних досліджень, що сприятимуть отриманню повної та точної картини проблем, з якими ми стикаємося під час діагностики, лікування, соціальної допомоги особам із РАС і порушеннями нейророзвитку.

Базові тези про аутизм як порушення нейророзвитку були викладені Бернаром Рімландом у книзі «Дитячий аутизм: синдром і його наслідки для нейронної теорії поведінки». Сучасне визначення РАС як «поведінкового синдрому, що має біологічну основу (системні порушення розвитку мозку), походження якого пояснюється взаємодією генетичних чинників і чинників середовища», М. Херберт уперше запропонував та обґрунтував в опублікованому 2005 р. аналітичному огляді [1]. Аутизм колись вважався порівняно рідкісним захворюванням. Останні епідеміологічні дані істотно змінили цю думку. На підставі великого дослідження, проведеного Центром із контролю та профілактики захворювань США (CDC), поширеність розладу в США оцінювалась як 1 випадок на 88 дітей (www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html).

Дані епідеміологічних досліджень, проведених в Азії, Європі та Північній Америці, демонструють середню поширеність РАС близько 1 %. Під час недавнього вивчення цього питання в Південній Кореї, де досліджували когорту школярів, згаданий показник становив 2,6 % (3,7 % — серед хлопчиків і 1,5 % — серед дівчаток) [2].

Результати різних епідеміологічних досліджень, виконаних у світі, розрізняють за розмірами вибірок, способами та критеріями рандомізації, критеріями діагностики та інструментами, які використовували. В окремих дослідженнях не брали до уваги випадки первазивних порушень розвитку, асоційованих із тяжкою розумовою відсталістю, вродженими аномаліями розвитку мозку, епілепсією, недоношеністю; часто не враховували дітей, які демонстрували прискорений розвиток, не властивий їхньому віку, а також потребували спеціальної підтримки в підлітковому віці. Це пояснює, чому поширеність РАС у Китаї (6,4 на 10 тис.) істотно нижча, ніж у Європі та США [3].

Показник захворюваності на РАС в Україні зростає з 2006 року; до 2017 року кількість уперше діагностованих випадків захворювання зросла у 8,5 раза (наприкінці 2017 року становила 998). Показник поширеності РАС також стабільно зростає: 2006-й — на 27,2 %; 2007-й — на 19,1 %; 2008-й — на 20,2 %; 2009-й — на 20,0 %; 2010-й — на 16,4 %; 2011-й — на 37,8 %; 2012-й — на 25,3 %; 2013-й — на 38,0 %; 2014-й — на 4,6 %; 2015-й — на 26,4 %; 2016-й — на 25,3 %. Наприкінці 2017 року цей показник становив 27,8 випадків захворювання на РАС на 100 тис. дитячого населення в Україні. Кількість пацієнтів із РАС, що перебувають на обліку, зросла з 662 осіб (2005 року) до 7 тис. 491 пацієнта (2017 року).

Роль генетичних чинників у генезі аутизму є визначальною і, за оцінками експертів, сягає 90 % [4]. Генетичні чинники гетерогенні, складні та здебільшого погано вивчені. Свідчення про важливість генетичного чинника в генезі РАС були отримані з багатьох джерел, зокрема за результатами близнюкових досліджень. Згідно з даними, наведеними R. Muhle et al. у статті «Генетика аутизму», опублікованій у журналі «Педіатрія», у сіблінгів, пробанди яких страждають на аутизм, розлад зустрічається в 50–200 разів частіше, ніж у загальній популяції [5].

У сімейній історії пробандів, які не хворіють на РАС, також підвищена поширеність легких порушень розвитку у субсферах, пов'язаних із комунікацією і соціальними

навичками. Конкордантність для аутизму коливається від 0 до 27 % у гетерозиготних і від 36 до 96 % у монозиготних близнюків [6].

Точні механізми дії генетичних чинників вивчають за допомогою геномного скринінгу, цитогенетичних досліджень і оцінювання генів-кандидатів [7]. Протягом двох останніх десятиліть описані численні варіанти генного поліморфізму, тією чи іншою мірою асоційованого з РАС в окремих локусах 2, 3, 4, 6, 7, 10, 15, 17 та 22-ї хромосом. Виявлені порушення в локусі 15q11-q13. Установлено незначний вплив на ризик маніфестації аутизму генного поліморфізму локусів 5p14.1 і 5p15. Проте за рахунок описаних мутацій вдається пояснити не більше 10 % випадків РАС. А втім, висока конкордантність випадків аутизму у монозиготних близнюків і низька — у дизиготних дають підстави висунути гіпотезу про те, що значна частина випадків захворювання може бути пояснена появою нових мутацій, зокрема варіацій числа копій (спонтанних делецій і дуплікацій ділянок геномів при мейозі). Саме такі мутації можуть бути причиною народження значної кількості дітей з аутизмом у родинах, у сімейних історіях яких не встановлені випадки первазивних розладів розвитку [8]. Зокрема, варіативність кількості копій зумовлює відмінність індивідуальних геномів за кількістю копій сегментів ДНК. Геноми диплоїдних організмів, серед них і людини, містять зазвичай по дві копії кожної аутосомної ділянки, по одній на кожен хромосому. Делеції й дуплікації здатні чинити вплив на їхню кількість. Результатом генної варіації може бути зменшення або збільшення кількості копій певного гена, а отже, зниження або підвищення експресії продукту гена (відповідного білка чи некодуючої РНК).

Відмінності в кількості копій генів можуть зумовлювати схильність людини до різних захворювань [8, 9]. Наприклад, підвищену кількість копій гена CCL3L1 пов'язують зі зниженням ризику захворюваності на СНІД, зниження кількості копій FCGR3B — із підвищеним ризиком розвитку системного червоного вовчачка та інших запальних аутоімунних захворювань, аутизму, шизофренії, біполярного розладу.

Колективи дослідників із семи країн (Великої Британії, Ісландії, Росії, України, Грузії, Македонії і Сербії) створили міжнародний науковий консорціум, який провів широкомасштабне генотипування зразків ДНК хворих і осіб контрольної групи з використанням технології мікрочипів у рамках 7-ї Рамкової програми Європейського союзу науково-технологічного розвитку (FP7). У процесі дослідження учасники наукового консорціуму виявили понад 40 тис. рідкісних мутацій, які зумовлюють підвищення ризику маніфестації аутизму, шизофренії й біполярного розладу в дитячому віці, а також 5 тис. поширених і 320 тис. одонуклеотидних варіантів генного поліморфізму, пов'язаних із помірним ризиком вказаних захворювань. Близько 1 % всіх вивчених варіантів поліморфізму були відібрані для більш ретельного дослідження з використанням молекулярно-генетичних і цитогенетичних методів [10–16]. Коморбідність РАС із порушеннями активності та уваги, епілепсіями, а також психотичні розлади у пацієнтів із РАС можуть бути пояснені фенотипним поліморфізмом низки генних

мутацій: синдром мікрodelеції або дуплікації 1q21.1 може проявлятися розладами з дефіцитом уваги та гіперактивністю, розладами рецептивної та експресивної мови, РАС та шизофренією; синдром мікрodelеції 15q13.3 — розладами мовлення, РАС, шизофренією та епілепсією; синдром делеції 2p16.3 — РАС, шизофренією та епілепсією [17–21].

РАС розглядають як результат взаємодії генетичних та середовищних чинників [22–26]. Зокрема, до чинників, що підвищують ризик первазивного розвитку в період зачаття, належать:

- наявність випадків РАС, розладів розвитку мовлення, тяжких психічних розладів (шизофренії, біполярного розладу в сімейній історії);
- пізній (понад 30 років) вік матері і/або батька на момент зачаття;
- зачаття дитини шляхом екстракорпорального запліднення.

Пізній вік батька більшою мірою впливає на ризик РАС, аніж пізній вік матері. Не отримано належних доказових даних того, що саме пізній вік матері, а не асоційовані з ним порушення перебігу вагітності та патологія пологів підвищують ризик первазивного розвитку. Приймання жінками протягом року до зачаття антидепресантів супроводжується дворазовим, солей вальпроєвої кислоти — чотириразовим збільшенням ризику РАС. Екстракорпоральне запліднення підвищує ризик РАС усемеро. Не отримано прямих доказових даних, що саме екстракорпоральне запліднення, а не пізній вік матері, є причиною більшої частоти захворювань на РАС.

Із порушеннями нейророзвитку також пов'язують дію низки шкідливих чинників під час вагітності та пологів. Усі відомі тератогенні викликають уроджені вади розвитку, впливаючи на ембріогенез протягом перших восьми тижнів після запліднення. Пізніші шкідливості більше впливають на тяжкість первазивних порушень, аніж імовірність їх виникнення. Доведено, що підвищення ризику РАС за наявності одного чи декількох несприятливих чинників в акушерському анамнезі: низької ваги при народженні (< 2500 г), низької оцінки за шкалою Апгар на 5-й хвилині (< 6 або < 7), гестаційного віку при народженні < 37 тижнів, пологодомічних операцій в акушерському анамнезі. Різні аномалії розвитку під час вагітності підвищують імовірність діагностики первазивного розладу розвитку однаковою мірою, ризики різних чинників не підсумовуються.

Тютюнопаління під час вагітності підвищує ризик РАС у 2,6 раза. Достовірність діагностики РАС корелює з госпіталізацією матері в першому триместрі вагітності через вірусну, у другому триместрі — бактеріальну інфекцію. Приймання антибактеріальних і противірусних лікарських засобів під час вагітності підвищує ризик аутизму вчетверо. Установлено дворазове збільшення ризику захворювання на РАС дітей матерів, які використовували селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) протягом року до пологів і триразове збільшення ризику в разі прийому СІЗЗС у першому триместрі вагітності. Ртуть, кадмій, нікель, трихлоретилен і вінілхлорид — це п'ять чинників навколишнього середовища, збільшення експозиції яких також асоційоване з РАС.

Ще три екологічні чинники ризику — проживання в регіонах, які є урбанізованими, розташовані в більш високих широтах або мають високі рівні опадів протягом року, може бути пов'язане з недостатньою інсоляцією та розвитком дефіциту вітаміну D. Вітамін D відіграє важливу роль у відновленні ушкоджень ДНК і захисті генома від окисного стресу, що є основною причиною його пошкодження. Чинники, пов'язані з дефіцитом вітаміну D, імовірно, сприяють підвищенню частоти нових мутацій і ускладнюють регенерацію генів.

Діагностику та лікування РАС в Україні рекомендовано здійснювати відповідно до вимог Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку)». Документ розроблено на підставі адаптованих клінічних настанов Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE CG): NICE CG 128 [27], NICE CG 142 [28], рекомендацій Американської академії дитячої та підліткової психіатрії (AACAP) [29].

На етапі первинної медичної допомоги під час планових профілактичних оглядів у 9, 18, 24 та 36 місяців слід проводити скринінг розвитку дітей для виявлення дітей із затримками розвитку. Тривалість уперше виявленого відставання в психічному та моторному розвитку не має перевищувати:

- 1 місяць — у віці до 12 місяців;
- 3 місяці — у віці до 24 місяців;
- 6 місяців — у віці до 36 місяців.

У разі виявлення більшої затримки розвитку необхідно провести консультування батьків/опікунів щодо догляду дитини; навчити їх, як проводити ранні інтервенції; нав'язувати дитині формування навичок, яких немає. Також слід призначити огляд дитини в динаміці з повторним оцінюванням її розвитку, використовуючи спеціальний скринінговий інструментарій. Додатковий спеціальний скринінг рекомендовано проводити за наявності у дитини описаних раніше чинників ризику РАС; захворювань, що мають високий рівень коморбідності з РАС. Спеціальний скринінг також рекомендовано проводити старшим дітям, якщо у них виникають порушення соціальної взаємності та комунікації.

Втім, за відсутності позитивної динаміки під час повторного оцінювання психічного розвитку лікар первинної практики має призначити консультацію дитячого психіатра; за його відсутності — дитячого невролога. Зокрема, для оцінювання розвитку та попередньої діагностики РАС розроблено численні скринінгові інструментарії:

1. Список контрольних запитань для діагностики аутизму в дітей (CHAT).
2. Модифікований список контрольних запитань для діагностики аутизму в дітей раннього віку для скринінгу дітей віком 16–30 місяців (MCHAT).
3. Опитувальник розладів аутистичного спектра для скринінгу дітей віком 1–16 років (CASD).
4. Опитувальник для скринінгу дітей — CSBS DP™ Infant-Toddler Checklist.

5. Опитувальник скринінгу дітей і дорослих «Коефіцієнт розладів аутистичного спектра» (ASQ).

6. Дитячий тест для скринінгу розладів аутистичного спектра у дітей віком 4–11 років (CAST).

7. Опитувальник для оцінювання розладів аутистичного спектра у дітей віком 5–18 років (ASDS).

8. Опитувальник соціальної комунікації для скринінгу дорослих і дітей віком від 4 років (SCQ).

9. Дитяча рейтингова шкала аутизму (CARS2).

РАС значною мірою пов'язані з низкою коморбідних психічних розладів і медичних станів. Дітям із РАС на етапі первинної медичної допомоги також слід проводити комплексне медичне обстеження, спрямоване на виявлення симптомів супутніх захворювань, які можуть мати причинно-наслідковий зв'язок із порушеннями загального розвитку. Так, приблизно у 50 % осіб із РАС спостерігають тяжку і глибоку розумову відсталість, у 35 % — легку/помірну інтелектуальну недостатність, тільки 15 % дітей із РАС мають когнітивне функціонування, що відповідає віковим нормам. Поширеність РАС у разі деяких медичних станів, асоційованих з аутизмом, становить:

- при синдромі ламкої X-хромосоми — 24–60 %;
- при туберозному склерозі — 26–79 %;
- при неонатальній енцефалопатії/епілептичній енцефалопатії/інфантильних спазмах — 4–14 %;
- при церебральному паралічі — 15 %;
- при синдромі Дауна — 6–15 %;
- при м'язовій дистрофії — 3–37 %;
- при нейрофіброматозі — 4–8 %.

Усім дітям із РАС слід проводити медичне обстеження, яке включає фізикальне обстеження, аудіометрію, обстеження лампою Вуда на наявність ознак туберозного склерозу, а також за можливості генетичне тестування, зокрема каріотипування, тестування G-діапазонів, ламкої X-хромосоми або хромосомної матриці.

Особливу увагу необхідно приділяти виявленню шкірних стигм нейрофіброматозу, туберозного склерозу, стигм дизембріогенезу й аномалій розвитку, зокрема мікро-і макроцефалії.

При туберозному склерозі та гіпомеланозі (розладах, які спостерігають у 6–10 % випадків РАС) невеликі або значні ділянки шкіри депігментовані, мають білі плями, позбавлені пігменту. При туберозному склерозі можуть виникати дефекти шкіри у вигляді вузлової висипки з твердими брудно-червоними та пурпурними папулами. Вони можуть з'являтися вперше в шкільному віці, спочатку навколо носа, на щоках, і принаймні на ранніх стадіях захворювання помилково сприйматися за звичайну вугрову висипку. При нейрофіброматозі на шкірі можуть з'являтися пухирці темного кольору, велика кількість безбарвних і так званих кавових плям (кавово-молочних), зміни в кістках щелепи тощо. Більшість шкірних змін не потребує терапевтичного втручання.

РАС при туберозному склерозі мають тяжчі клінічні ознаки: для таких пацієнтів характерна більша замкнутість, своєрідний «пронизливий» погляд і дратівливість. Вибухи гніву та спалахи гіперактивності часто супроводжуються самоушкоджувальною поведінкою. Для цього синдрому характерні часті та серійні епілептичні напади, тяжка чи глибока розумова відсталість. Так, деякі випадки

РАС, асоційовані із синдромом Ретта і генним поліморфізмом по 15-й хромосомі, супроводжуються порушеннями постави: сколіозом або кіфозом. Починаючи з підліткового віку, порушення постави можуть бути настільки тяжкими, що вимагатимуть ортопедичного лікування й призвести до інвалідизації.

У пацієнтів із синдромом Мебіуса середнього та легкого ступенів часто спостерігають анатомічні аномалії верхніх і нижніх кінцівок. Ця патологія може призвести до значних порушень дрібної моторики і координації рухів, до помилкового діагностування синдрому Ретта.

Причиною затримки формування моторних навичок при РАС можуть бути також диспраксічні порушення (диспраксії розвитку), які нерідко помилково кваліфікують як церебральний параліч. Крім того, у пацієнтів із РАС та синдромом ламкої Х-хромосоми часто спостерігають м'язову гіпотонію і високу розтяжність м'язово-зв'язкового апарату, що зумовлює надмірну гнучкість суглобів. Зокрема, у пацієнтів із РАС можуть виникати порушення формування вторинних статевих ознак. Підлітки і дорослі чоловіки із синдромом ламкої Х-хромосоми мають геніталії (особливо яєчка) значно більші за фізіологічну норму. Пацієнти з іншими хромосомними порушеннями (XXY-синдромом, синдромом Прадера — Віллі), навпаки, мають геніталії дуже маленьких розмірів. В обох випадках косметичні дефекти статевих органів можуть бути причиною стигматизації та травматичних переживань.

Лікар загальної практики — сімейний лікар має організувати співпрацю із сім'єю, враховуючи, що взаємодія із членами групи первинної підтримки дитини може бути спорадичною. Питання дотримання загальної програми лікування, медико-соціальної реабілітації та організації соціальної інклюзії, призначеної лікарями-спеціалістами, є пріоритетними. Необхідно під час загальномедичного огляду розпізнавати ознаки травм, пов'язаних із насильством або самоушкоджувальною поведінкою. Діти з РАС можуть ставати об'єктами знущання і насильства з боку однолітків і людей, що займаються їх опікою. Так, для дітей шкільного віку найактуальнішим є подолання поведінкових проблем і організація навчання. А для підлітків першорядне значення має професійно-технічна освіта, набуття професійних навичок, досягнення максимально можливої самостійності/незалежності. Для молодих дорослих віком до 25 років важливим є скерування до сервісів, які надають підтримку особам з особливими потребами за місцем мешкання. У рамках довгострокового співробітництва з лікарем первинної практики — сімейним лікарем батьки/опікуни та сібси дітей із РАС також мають отримувати належну підтримку. До уваги брати ознаки порушень нейророзвитку, зокрема порушення активності та уваги, брак соціальної перцепції та соціальної реципрокності в осіб із групи первинної підтримки дитини. Важливий також скринінг афективних розладів у батьків дітей із РАС, зокрема виявлення і терапія вчасно недиагностованих післяпологових депресій у матерів.

До того ж особа з РАС створює значні проблеми для сім'ї та сібсів. Слід враховувати підвищений ризик розлучення батьків, соціальну ізоляцію родини через проблеми хворої дитини, зловживання залученням здорових

сібсів до надання допомоги хворій дитині, зниження доступності для здорових сібсів освітніх і культурних можливостей. Остаточну діагностику і лікування РАС в осіб віком до 18 років включно здійснює дитячий лікар-психіатр, а в осіб віком від 19 років — лікар-психіатр у медичних установах, що надають вторинну (спеціалізовану) психіатричну допомогу. Спеціалізована психіатрична допомога дітям має надаватися окремо від психіатричної дорослим, переважно в амбулаторних умовах — консультативно-діагностичних підрозділах лікарень, міських дитячих лікарнях, закладах відновного лікування, спеціалізованих дитячих медичних центрах, зокрема центрах медичної реабілітації.

Госпіталізація дітей із РАС для надання психіатричної допомоги має здійснюватися переважно за місцем проживання (перебування) дитини із забезпеченням умов, що виключають тривале позбавлення її зв'язків із батьками, іншими законними представниками. Наприклад, рекомендоване застосування напівстаціонарного лікування, госпіталізація з одним із батьків, винятково, коли лікування не ефективно за амбулаторних умов, або вимагає цілодобового спостереження, може супроводжуватися непередбачуваним значним погіршенням стану психічного здоров'я, побічними ефектами й ускладненнями; у разі, якщо дитина чинить чи виявляє реальні наміри здійснити дії, що є прямою небезпекою для неї чи оточуючих.

Стаціонарну спеціалізовану психіатричну допомогу мають надавати у багатопрофільних лікарнях, медичних закладах відновного (реабілітаційного) планового лікування, спеціалізованих центрах. Вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу можуть також надавати дитячі лікарі-психіатри; лікарі-психіатри, які здійснюють господарську діяльність із медичної практики як фізичні особи-підприємці. Остаточну діагностику РАС проводить лікар-фахівець на підставі діагностичних критеріїв МКХ-10 (Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, ВООЗ, 1992), а з 2018 року — МКХ-11. Критерії DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition) в Україні використовують як додаткові, наприклад, під час проведення наукових досліджень. Застосування діагностичних систем МКХ та DSM дає змогу проводити діагностику РАС із двох років.

Формалізоване оцінювання здійснюють із використанням напівструктурованого інтерв'ю з батьками (ADI-R) і напівструктурованої оцінки аутистичних форм поведінки (ADOS), зокрема батьків дітей віком від 12 до 30 місяців (ADOS Toddler, Module T). Крім того, для оцінювання тяжкості аутистичної симптоматики може додатково застосовуватися дитяча рейтингова шкала аутизму (CARS). Особливе значення під час установлення діагнозу на етапі спеціалізованої психіатричної допомоги має оцінка у пацієнта з РАС когнітивного функціонування, сформованості шкільних навичок і розвитку мовлення.

РАС необхідно диференціювати зі специфічними розладами розвитку (розладами мови, рухових функцій і шкільних навичок), сенсорними порушеннями (особливо глухотою), розладами батьківсько-материнської прив'язаності, розумовою відсталістю, селективним мутизмом, шизофренією з нетиповою маніфестацією

в ранньому віці, психічними порушеннями, зумовленими органічними ураженнями мозку, гіперкінетичним розладом.

У дітей із РАС для оцінювання когнітивного функціонування та формування шкільних навичок рекомендовані: Шкала Бейлі для оцінки розвитку немовлят – II (BSID-II), Шкала Векслера для дошкільного та початкового шкільного віку (WPPSI-IV), Тест Стенфорд–Біне (SBT), Шкала Маллен для оцінювання передумов формування шкільних навичок (MSEL), «батарея» оцінних тестів для дітей Кауфмана (KABC), тест Мерріл–Палмер (MPR) для оцінювання розвитку немовлят і дітей дошкільного віку. Для встановлення рівня когнітивного функціонування у дітей без мовлення можливо застосовувати психоосвітній профіль Шоплера (PEP) і тест Кетелла. Під час діагностики розладів мовлення необхідно окремо оцінювати розвиток експресивного мовлення, понятійної частини мови, навички діалогового мовлення і мовленнєвої артикуляції. Щоб оцінити мовлення у дітей із РАС, рекомендовано: Тест для оцінки сформованості словника розуміння мови (ROWPVT), Тест для оцінки сформованості словника експресивного мовлення (EOWPVT), Тест для клінічної оцінки мовленнєвої артикуляції (GFT), Тест для клінічної оцінки прагматичних розладів мови (TOPL), Послідовний кадастр комунікативного розвитку (SICD), Тест для доклінічного оцінювання передумов мовленнєвого розвитку (PRE-CELF), Тест для клінічної оцінки розвитку мовлення (CELF), Шкала мовленнєвого розвитку для дошкільного віку (PLS), Шкала Рейнела для оцінювання мовленнєвого розвитку (RDLS).

Зокрема, для оцінювання поведінкових розладів рекомендовані: Список порушень поведінки (ABC), Шкала адаптивної поведінки Вайнленд (Vineland), Шкала самостійності поведінки, переглянута (Scales of Independent Behavior-Revised), Опитувальник для визначення соціально-емоційного розвитку (ASQ: SE), Розклад для спостереження за поведінкою (BOS), Розклад для етіологічного аналізу поведінки (EOS).

Основними складовими терапії дітей із РАС є:

- рання психосоціальна інтервенція;
- обережне і врівноважене застосування медикаментозної терапії, ефективність якої доведена;
- активна участь сім'ї на підставі досягнутої комплаєнтності;
- застосування будь-яких форм інтервенцій винятково в амбулаторних умовах [33, 34].

Вимоги до обсягу медико-соціальної реабілітації дітей із РАС мають визначатися:

- 1) біологічним і психологічним віком дитини;
- 2) тяжкістю розладу;
- 3) ступенем когнітивної недостатності;
- 4) наявністю і тяжкістю розладів рецептивного та експресивного мовлення;
- 5) наявністю перцепторних розладів і аутоstimуляцій;
- 6) наявністю порушень активності та уваги.

Первазивні розлади розвитку є одними з головних причин інвалідизації у дітей і молодих дорослих, до того ж вони призводять до значних економічних і соціальних збитків [30–32]. Мало відомо про економічну

ефективність медичних втручань і соціальної допомоги особам із РАС на різних життєвих етапах. Є значні відмінності щодо підходів до організації допомоги дітям і дорослим із РАС у різних країнах, які зумовлені соціально-економічними та культуральними особливостями.

Навіть у країнах із високим рівнем доходу на одну особу дані про витрати на менеджмент РАС суттєво різняться. Так, у США витрати протягом життя на одного пацієнта з діагнозом РАС та інтелектуальною недостатністю становлять у середньому 2,2 млн доларів, у Великій Британії – 1,5 млн фунтів. На одного пацієнта з РАС без розумової відсталості витрачається 1,4 млн доларів і 0,92 млн фунтів відповідно. У Німеччині витрати на ведення пацієнтів із РАС становлять 70 % витрат у Великій Британії при подібних структурах витрат у різних вікових категоріях. Зокрема, у структурі витрат 25 % припадає на спеціальну освіту в дитячому віці, 12 % – на підтримку через втрату продуктивності праці батьків, 58 % – на втрату соціальної продуктивності індивідів із РАС у дорослому віці.

Отже, непрямі немедичні витрати та економічні наслідки аутизму в дорослому віці перевищують витрати на медико-педагогічний супровід у дитячому віці. Можна зробити важливий практичний висновок, що ранні інтервенції знижують загальні витрати на одного пацієнта з РАС протягом усього життя за рахунок кращих результатів соціальної та трудової адаптації. Значні прямі й непрямі витрати, асоційовані з РАС, а також тягар соціальних наслідків обґрунтовують актуальність подальшого розроблення та впровадження ранніх економічно ефективних втручань.

У відділі психічних розладів дітей і підлітків ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України» ми пропонуємо родинам, які мають дитину з РАС, програму медико-соціальної реабілітації, розраховану на щоденні терапевтичні інтервенції тривалістю 3–4 години (18–30 годин протягом тижня) [35–37]. Стандартний обсяг медико-соціальних втручань включає поетапне комбіноване застосування декількох реабілітаційних тренінгів:

- сенсорної стимуляції та інтеграції;
- спеціалізованих когнітивних тренінгів (загальної перцепції, наслідування, шкільних навичок);
- біхевіоральних тренінгів, спрямованих на елімінацію небажаних форм поведінки;
- тренінгів соціального функціонування (соціальної перцепції, емоційної когніції, елементарних навичок соціального функціонування – прийому їжі, особистої гігієни, спілкування з однолітками, використання побутових приладів, поведіння в класі та ін.).

Втім, у разі тяжких форм загального недорозвинення мовлення, тяжких розладів рецептивного мовлення застосовують елементи методик альтернативної комунікації (полегшена комунікація, ярлики, піктограми).

Переважну частину щоденних вправ із дитиною, згідно з індивідуальними реабілітаційними програмами, виконують батьки з аудитом співробітників відділу. Створення, коректування індивідуальних програм медико-соціальної реабілітації дітей, навчання батьків технік проведення тренінгів здійснюється під час періодичних супервізій.

Усунення наслідків впливу психопатологічних розладів на психомоторний розвиток дитини — основна мета терапії дитини з РАС на першому етапі. Основними формами психосоціального втручання під час роботи з наслідками психопатологічних розладів є:

- нав'язування контакту з дитиною;
- подолання нейрофізіологічних порушень перцепції методами сенсорної стимуляції та інтеграції;
- напрацювання вміння привертати увагу до елементів навколишнього середовища, особливо до соціальних стимулів, які є необхідним елементом процесу навчання;
- елімінація патологічних, насамперед агресивних, форм поведінки за допомогою прикладного поведінкового аналізу (АВА-терапії);
- робота з експресивним мовленням;
- напрацювання вміння наслідувати інших;
- навчання гри іграшками відповідно до їхнього призначення;
- формування комунікативних навичок.

Сенсорну стимуляцію та інтеграцію проводять під час стимуляційних секвенцій — комплексів вправ, спрямованих на подолання порушень сенсорного сприйняття та зменшення частоти й інтенсивності аутоstimуляцій. Планують сенсорні секвенції на підставі сенсорної діагностики індивідуально для кожної дитини. До секвенції вводять тренінгові вправи, націлені на всі основні форми сприйняття:

- 1) тактильне (стимуляцію кистей рук, стоп, обличчя і ротової порожнини, поверхні тіла);
- 2) зорове (вправи в затемненій кімнаті, стимуляцію зору за допомогою яскравих предметів, локалізованих випромінювачів світла);
- 3) нюхове (презентацію різких і слабких нюхових подразників залежно від виду порушення чутливості: гіпо-/гіперчутливості);
- 4) вестибулярне (повороти тулуба, голови, перекиди, стрибки на пружній поверхні);
- 5) смакове (презентацію смакових подразників);
- 6) пропріоцептивне (стимуляцію глибокого суглобного почуття).

Особливе значення має стимуляція слуху через поширеність у дітей із загальними порушеннями розвитку тинітусів — вушних шумів чи підвищеної слухової чутливості на окремі різновиди подразників.

Ми пропонуємо батькам проводити стимуляційні секвенції двічі-тричі на день. Зміст секвенцій потрібно переглядати щомісяця. Під час планування наступних секвенцій тренінгові вправи слід ускладнювати, вводити нові різновиди подразників. А за появи можливості привертання та принаймні нетривалого утримання зорової уваги дитини слід починати відпрацьовувати навички виконання нею простих інструкцій, а у секвенцію додатково використовувати елементи когнітивного тренінгу (інформаційні біти, вправи на дрібну моторику, зорово-моторну координацію, наслідування).

На другому етапі терапії дитини з розладами аутистичного спектра метою лікування є досягнення максимального рівня когнітивного і соціального функціонування, забезпечення можливості самостійного існування.

Психосоціальне втручання на цьому етапі медико-соціальної реабілітації передбачає:

- діагностику рівня пізнавального функціонування і послідовне ускладнення навчання від секвенцій з окремими когнітивними вправами через додаткові реабілітаційно-педагогічні тренінги до індивідуальних навчальних програм;
- вироблення комунікативних навичок;
- трансформацію навичок використання допомоги в самостійну діяльність;
- напрацювання альтернативних форм взаєморозуміння за відсутності експресивного мовлення;
- формування окремих навичок соціальної взаємодії.

Когнітивні тренінги на цьому етапі медико-соціальної реабілітації проводять батьки хворих дітей за індивідуальною програмою у вигляді щоденних коротких занять тривалістю 15–20 хвилин. За необхідності призначають додаткові (1–2 рази на тиждень) індивідуальні заняття із фахівцями — корекційними педагогами.

Зміст когнітивних тренінгів для дітей із РАС має бути індивідуальним, відповідно до рівнів їхнього когнітивного функціонування. На більш низькому рівні заняття мають бути спрямовані на розвиток наслідування, перцепції, великої та дрібної моторики. При вищому рівні когніції до тренінгів включають вправи на розвиток зорово-рухової координації, пізнавальних функцій і мовлення. Для вищого рівня складності, доступного лише частині дітей, слід запропонувати тренінги емоційної когніції та соціальної перцепції. Метою цих тренінгів є навчання дитини осмислення власних і звернених емоцій: розуміння схематично зображених емоцій, градації почуттів, зв'язку емоцій із соціальними ситуаціями; формування навичок оцінювання та передбачення емоційних реакцій інших людей; вибудовування соціально сприйнятливих форм висловлювання емоцій, групової соціальної комунікації.

РАС є розладами з множинною коморбідністю. Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що від 54 до 70 % осіб із РАС мають одне чи більше психічних захворювань [39–41]. Розлади з дефіцитом уваги і гіперактивністю (РДУГ) спостерігають у 30–61 %, тривожні розлади — у 11–42 %, депресії — у 7 % дітей і 26 % дорослих із РАС. Припускають, що від 11 до 42 % пацієнтів із РАС страждають від одного чи більше тривожних розладів.

Для порівняння, за оцінками Центру з контролю захворюваності та профілактики США, тривожні розлади виникають у 3 % дітей і 15 % дорослих у загальній популяції. Соціальна тривожність — страх нових людей, натовпу і соціальних ситуацій — часто спостерігається у дітей і дорослих із РАС. У багатьох дітей із РАС простежується посилення тривожності в підлітковому віці, яке зберігається протягом усього подальшого життя. Психотичні симптоми (ідеї манії, обмани сприйняття) також нерідко зустрічаються у дітей із первазивними розладами розвитку: шизофренія — у 4–35 %, біполярний афективний розлад — у 6–27 % дорослих із РАС.

Медикаментозне лікування при РАС має чотири основні завдання:

- 1) усунення психопатологічних симптомів коморбідних розладів психіки;

2) усунення поведінкових розладів (агресії, самошкод-жувальної поведінки);

3) підвищення ефективності психосоціальних інтервенцій;

4) поліпшення якості життя дитини та її сім'ї.

Нині вибір лікарських засобів, застосування яких спирається на засади доказової медицини, невеликий. У разі коморбідних маній і гіпоманій рекомендовані солі вальпроєвої кислоти та атипіві антипсихотики. Рисперидон та арипіпразол рекомендовані із шестирічного віку; оланзапін, зипразидон, кветіапін слід призначати дітям від 12 років.

При коморбідних депресіях обґрунтоване застосування СІЗЗС, передусім флуоксетину, який згідно з міжнародними стандартами призначають дітям із 6 років. А при коморбідних тривожних розладах у дітей віком від 6 років рекомендовані флуоксетин і сертралін, а у підлітковому віці — циталопрам і есциталопрам. При розладах активності та уваги у дітей із РАС у 50–60 % випадків ефективні метилфеніат та атомоксетин; менш дієві, проте мають достатню доказову базу використання як препаратів третьої лінії — альфа-агоністів (гуанфацин, клонідин). Зокрема, при РАС із коморбідними епілепсіями перевагу слід надавати солям вальпроєвої кислоти, ламотриджину, леветирацетаму та етосуксиміду.

Вальпроати та ламотриджин гармонійно впливають як на судоми, так і на поведінкові розлади; карбамазепін, окскарбазепін і топірамаат порівняно з вальпроатами і ламотриджином частіше посилюють дратівливість, гіперактивність та імпульсивність, тому їх застосування у дітей із РАС має супроводжуватися нейрокогнітивним моніторингом; етосуксимід і леветирацетам чинять найменший негативний вплив на інші клінічні ознаки РАС у дітей; фенітоїн і клоназепам негативно позначаються на перебігу епілепсії та клінічних ознаках РАС.

Література

- Herbert M. R. Autism: A Brain disorder or a disorder that affects the brain? *Clinical Neuropsychiatry*. 2005. Vol. 2, № 6. P. 354–79.
- Kim Y. S., Leventhal B. L., Koh Y. J. et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*. 2011. Vol. 168, № 9. P. 904–912.
- Li N., Chen G., Song X., Du W., Zheng X. Prevalence of autism-caused disability among Chinese children: a national population-based survey. *Epilepsy & Behavior*. 2011. Vol. 22, № 4. P. 786–789.
- Freitag C. M. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular psychiatry*. 2007. Vol. 12, № 1. P. 2.
- Muhle R., Trentacoste S. V. & Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004. Vol. 113, № 5: e472-e486.
- Sadock B. J., Sadock V. A. Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry. *Lippincott Williams & Wilkins*. 2008.
- Schaefer G. B., Mendelsohn N. J. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genetics in Medicine*. 2013. Vol. 15, № 5. P. 399.
- Cook Jr. E. H., Scherer S. W. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature*. 2008. Vol. 455, № 7215. P. 919.
- Glessner J. T., Wang K., Cai G. et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature*. 2009. Vol. 459, № 7246. P. 569.
- Golimbet V. E., Koren E. V. Copy number variations in the human genome — a new page in psychiatric genetics: the collaborative project PsychCNV's. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2010. Vol. 110, № 1. P. 107.

11. Feitosa M. F., Wojczynski M. K., Lenzini P., Province M. A. CNV-association meta-analysis in 191,161 European adults reveals new loci associated with anthropometric traits. 2017.

12. Hiroi N., Takahashi T., Hishimoto A. et al. Copy number variation at 22q11.2: from rare variants to common mechanisms of developmental neuropsychiatric disorders. *Molecular psychiatry*. 2013. Vol. 18, № 11. P. 1153.

13. Anney R. J., Ripke S., Anttila V. et al. Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizizophrenia. *Molecular autism*. 2017. Vol. 8. P. 1–17.

14. Weiner D. J., Wigdor E. M., Ripke S. et al. Polygenic transmission disequilibrium confirms that common and rare variation act additively to create risk for autism spectrum disorders. *Nature genetics*. 2017. Vol. 49, № 7. P. 978.

15. Steinberg S., de Jong S., Mattheisen M. et al. Common variant at 16p11.2 conferring risk of psychosis. *Molecular psychiatry*. 2014. Vol. 19, № 1. P. 108.

16. Rosenfeld J. A., Ballif B. C., Torchia B. S. et al. Copy number variations associated with autism spectrum disorders contribute to a spectrum of neurodevelopmental disorders. *Genetics in Medicine*. 2010. Vol. 12, № 11. P. 694.

17. Lo-Castro A., Curatolo P. Epilepsy associated with autism and attention deficit hyperactivity disorder: is there a genetic link? *Brain and Development*. 2014. Vol. 36, № 3. P. 185–193.

18. Jeste S. S., Geschwind D. H. Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings. *Nature Reviews Neurology*. 2014. Vol. 10, № 2. P. 74.

19. Brunetti-Pierri N., Berg J. S., Scaglia F. et al. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nature genetics*. 2008. Vol. 40, № 12. P. 1466.

20. Ben-Shachar S., Lanpher B., German J. R. et al. Microdeletion 15q13.3: a locus with incomplete penetrance for autism, mental retardation, and psychiatric disorders. *Journal of medical genetics*. 2009. Vol. 46, № 6. P. 382–388.

21. Vrijenhoek T., Buizer-Voskamp J. E., van der Stelt I. et al. Recurrent CNVs disrupt three candidate genes in schizophrenia patients. *The American Journal of Human Genetics*. 2008. Vol. 83, № 4. P. 504–510.

22. Grabrucker A. M. Environmental factors in autism. *Frontiers in Psychiatry*. 2013. Vol. 3. P. 118.

23. Марценковський І. А. Фактори ризика расстройств из спектра аутизма. *Архив психіатрії*. 2012. Вип. 18, № 1. С. 38–45.

24. Predescu E., Ipos R., Iftene F. Pre, peri and postnatal risk factors associated with pervasive developmental disorders. *Acta Medica Transilvanica*. 2011. Vol. 16, № 3.

25. Larsson H. J., Eaton W. W., Madsen K. M., et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American journal of epidemiology*. 2005. Vol. 161, № 10. P. 916–925.

26. Glasson E. J., Bower C., Petterson B. et al. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Archives of general Psychiatry*. 2004. Vol. 61, № 6. P. 618–627.

27. NICE Clinical guideline [CG128]. Autism: recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum. Published date: September 2011, Last updated: December 2017.

28. NICE Clinical guideline [CG 142]. Autism: recognition, referral, diagnosis and management of adults on the autism spectrum. Published date: June 2012 Last updated: August 2016.

29. Volkmar F., Siegel M., Woodbury-Smith M. et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014. Vol. 53, № 2. P. 237–257.

30. Lavelle T. A., Weinstein M. C., Newhouse J. P., Munir K. Economic Burden of Childhood Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2014. Vol. 133, № 3: e521.

31. Callander E. J., Lindsay D. B. The impact of childhood autism spectrum disorder on parent's labour force participation: Can parents be expected to be able to re-join the labour force? *Autism: the international journal of research and practice*. 2017. Vol. 22, № 5. P. 542–548.

Повний список літератури, що включає 41 пункт, знаходиться в редакції.