ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ з розладами загального розвитку (розладами аутистичного спектра), епілептичними нападами і психотичними симптомами

Т.О. Скрипник, Г.В. Макаренко, І.А. Марценковський
ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ

Розлади аутистичного спектра (РАС) є поширеними варіантами порушень нейророзвитку, які проявляються у ранньому віці різко дисгармонійним загальним розвитком, недорозвиненням соціальної взаємності, навичок наслідування, комунікації, специфічними інтересами та повторювальною поведінкою.

За статистичними даними, поширеність РАС у популяції становить близько 2 %, але останніми роками спостерігається тенденція до зростання захворюваності.

Епілептичні енцефалопатії з розвитком РАС супроводжуються поліморфними інтеріктальними психічними та поведінковими симптомами і можуть мати перебіг як із судомними, так і з безсудомними пароксизмами. Важко погодитися з думкою Леоніда Зєнкова (Російська Федерація) і Людмили Кирилової (Україна) щодо поширеності епілептичних енцефалопатій — у 3–10 % пацієнтів з епілепсіями дитячого та юнацького віку і у 5–50 % осіб із іншими розладами психіки. На окрему увагу заслуговують клінічні випадки, які підтверджують зв'язок РАС з епілептичними енцефалопатіями при певних варіантах генетичного поліморфізму [1–3].

У дітей із РАС упродовж усього періоду розвитку або в окремі періоди життя нерідко виникають симптоми, які відповідають діагностичним критеріям інших психічних (гіперкінетичного, рекурентного депресивного або біполярного, обсесивно-компульсивного, тикозного) розладів і неврологічних (епілепсії) захворювань [4–9].

Подвійна діагностика епілепсій при РАС можлива у 25–30 % дітей. Серед пацієнтів із РАС у 10,3–72,4 % випадків виявляють нейрофізіологічні порушення при електроенцефалографічних (ЕЕГ) дослідженнях у вигляді специфічних епілептичних та епілептиформних феноменів. Кожна третя дитина з РАС має розлади з дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ), до 20 % дітей із РАС мають супутні тикозні розлади, 15–17 % — обсесивно-компульсивні розлади. До того ж психотичні розлади в осіб із РАС розвиваються на 2,8 % частіше ніж серед загальної популяції. Зокрема, психотичні симптоми діагностують у 3–16 % підлітків і молодих дорослих із РАС і зазвичай викликають дискусії щодо їхньої етіопатогенетичної концептуалізації.

У літературі описано м'які психози при аутизмі, шизофренію з аутистичним преморбідом, випадки подвійної діагностики РАС і афективних розладів із психотичними симптомами [10–12].

Наприклад, епілептичні напади та епілептичні зміни на ЕЕГ можуть свідчити про причинно-наслідковий зв'язок епілептичної хвороби та аутизму; зокрема описано аутистичну регресію, епілептичні енцефалопатії з розладами загального розвитку.

Маніфестація епілепсій частіше припадає на два критичні періоди в житті дитини. У разі маніфестації у віці до 3 років спостерігається тяжчий перебіг, первазивні розлади розвитку, порушення когнітивного розвитку чи психічний регрес, як правило, супроводжується більшою поширеністю випадків із помірною та тяжкою розумовою відсталістю. Тоді як за маніфестації в підлітковому віці епілептична хвороба частіше має сприятливіший перебіг і не супроводжується первазивними розладами розвитку, а в разі психічної дезінтеграції формуються дефектні стани з ознаками епілептичної деменції.

Сучасні наукові дані свідчать, що порушення нейророзвитку на різних етапах розвитку і зростання дитини можуть ускладнюватися епілептичними нападами, психотичними розладами з кататонічними, галюцинаторними, маячними симптомами, станами сплутаної свідомості, утворюючи рідкісні варіанти клінічного поліморфізму.

Нині є всі підстави вважати, що деякі складні варіанти нейророзвитку з поліморбідною психіатричною та неврологічною симптоматикою можуть бути асоційовані з певними варіантами генетичного поліморфізму, зокрема з NEXMIF та NRXNI енцефалопатіями. Через наявність загальних генетичних мутацій, що зумовлюють РАС та епілептичну енцефалопатію з тяжким перебігом, ускладненим психотичними розладами, потрібні подальші дослідження зі скануванням геномів (*genome wide association study* — GWAS) та лонгітудинальним вивченням значущих варіантів генетичного поліморфізму.

Обговоримо декілька клінічних випадків із бази даних відділу психічних розладів дітей і підлітків Державної установи (ДУ) «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України».

Клінічний випадок 1

Пацієнт — хлопчик 2008 року народження із синдромом 2p16.3.

Анамнез та скарги

Сімейна історія дитини за лінією батька обтяжена випадками затримки розвитку та РАС. У брата батька була затримка розвитку мовленнєвих і шкільних навичок у дошкільному та молодшому шкільному віці, епізод психотичних симптомів у пубертатному віці з рудиментарними маячними ідеями. Зокрема, підліток вважав, що «однокласник стежить за ним і намагається поширювати інформацію про те, як він збуджується, коли спостерігає за дівчатами»; мав стереотипні повторювані рухи, перебував на обліку в психіатра; наразі здоровий і має родину.

Хлопчик народжений від фізіологічної вагітності, термінових (на 40-му тижні гестації) пологів. Спостерігався у неонатолога через затримку моторного розвитку (голову почав тримати з 3 місяців, сидів із 8 місяців, стояв з опорою з 11 місяців, самостійно пішов з 1 року 2 місяців).

У ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України» пацієнт перебував на обліку з травня 2009 р. (з 1,5-річного віку), коли було діагностовано «дитячий аутизм із якісними порушеннями комунікації, соціальної взаємності, стереотипними рухами» (код F84.0 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду [МКХ-10]).

Інструментальні та лабораторні дослідження

При оцінюванні наявної аутистичної симптоматики з використанням шкали спостереження для діагностики аутизму (ADOS) у хлопчика виявили порушення спілкування (6 балів); соціальної взаємності (8 балів); ігрової діяльності та організації дозвілля (3 бали); стереотипні форми поведінки та обмежені інтереси (6 балів).

За результатами напівструктурованого інтерв'ю з батьками (ADI-R), встановлено якісні порушення соціальної взаємності (15 балів), комунікації (16 балів), стереотипні рухи та форми поведінки (8 балів).

Батьки скаржилися на затримку в дитини (з 1,5 до 2 років) мовленнєвого розвитку (брак лепетного мовлення, відсутність реакції на звернення батьків), стереотипну рухову активність (розгойдувався вниз-угору з нахилом уперед; «махав кистями рук, немов крильцями»; робив химерні рухи пальчиками рук перед очима; вишиковував предмети в рядок за кольором чи розміром, дивився на них периферичним зором, схиливши голову; дратувався, коли встановлений ним порядок порушували).

На той час хлопчик перебував на обліку у психіатра за місцем проживання; батьки здійснювали ранні втручання за Шоплером із супервізією психолога відділу психічних розладів дітей та підлітків ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України»; дотримувалися дієтичних обмежень щодо вживання продуктів, які містять глютен і казеїн.

Актуальний рівень розвитку хлопчика у 2 роки 3 місяці (лютий 2010 р.) при оцінюванні з використанням психоосвітнього профілю (PEP-R) відповідав віку 1 рік 7 місяців. Відставання у розвитку, порівняно з паспортним віком, становило 8 місяців при зоні найближчого розвитку 5 місяців. Пізнавальні функції хлопчика на час обстеження були сформовані на 2 роки при зоні найближчого розвитку 2 роки 4 місяці (індивідуальна програма розвитку [ІПР] = 70,3). Після сканування геному лабораторією deCODE genetics (Ісландія) 2011 р. у пацієнта встановлено 2p16.3 синдром (генетичний поліморфізм NRXN1).

Як відомо, перші слова хлопчик промовив після 3 років, після 4 років з'явилася проста аграматична фраза з великою кількістю ехолалій. До того ж у 5-річному віці на тлі респіраторно-вірусного захворювання трапився генералізований тоніко-клонічний напад. Протиепілептичну терапію не призначали.

Діагностика

Інклюзивне навчання у загальноосвітній школі — із 7 років. При скеруванні до першого класу дитячий психіатр за місцем проживання діагностував у хлопчика розлад експресивного мовлення (F80.1 за МКХ-10), окремі порушення рецептивного та прагматичного мовлення (F80.8 за МКХ-10), загальне недорозвинення мовлення II–III рівнів. У 8-річному віці у дитини діагностовано змішаний розлад шкільних навичок (читання, лічби, орфографії), загальне недорозвинення мовлення III рівня. У віці 10 років (2018 р.), підліток почав скаржитися на спалахи невмотивованої тривоги, страху, які супроводжувалися обманами сприйняття: слуховими (шум трактора в шкільному коридорі; писк пацюків під ліжком та на кухні; голоси сусідів за стіною, за вікном), смаковими (заявляв, що в кімнаті смердить; випльовував їжу, коли його намагалися нагодувати силоміць, міг вирвати з'їдене), тілесними (зокрема, нарікав на біль у животі, іноді з нудотою та блюванням; на те, що шлунок перевертається, пульсує»).

Сімейний лікар кваліфікував наявні у дитини пароксизмальні розлади як діенцефальні кризи (E23.3 за МКХ-10). У підлітка також спостерігалися аліментарні автоматизми у вигляді ковтальних, жувальних, смоктальних рухів, насильного висовування язика, облизування губ. Такі стани виникали до декількох разів на день, дитячий невролог кваліфікував їх як тикозний та обсесивно-компульсивний розлади (F95.9, F42.9 за МКХ-10).

Терапевтичні втручання та уточнення діагнозу за даними досліджень

Пацієнт отримував терапію α-адреноблокаторами (пропафеноном, доксазозином) та бензамідами (тіапридом) без значущого терапевтичного ефекту. Застосування 3-фенілпіролідинілу (піроксану), зі слів батьків пацієнта, було ефективним і супроводжувалося майже повною редукцією пароксизмальних розладів. Через місяць, у квітні 2018 р. пароксизмальні розлади поновилися, з'явилися спонтанні рухи кінцівками, «дивне мовлення» зі стереотипними вокалізаціями (проговорювання окремих складів, слів, фраз, не пов'язаних із попередніми словосполученнями та змістом розмови, які порушували її плавність і зміст висловлювань); спостерігався регрес шкільних навичок. Пацієнт перебував на обстеженні та лікуванні в дитячому неврологічному відділенні. Було проведено диференціальну діагностику з розладом Туретта. Брак терапевтичної відповіді на терапію α-агоністами (Intuniv® [гуанфацин]) став підставою для виключення цього діагнозу.

На ЕЕГ виявлено ознаки іритативних змін усієї поверхні мозку, ознаки неглибокої стовбурової дисфункції, переважно у мезодієнцефальних його структурах, посилення збудливості здебільшого таламічних і глибоких медіабазальних структур (переважно лівої півкулі), посилення синхронізувальних впливів із боку каудальних відділів стовбура мозку, фокус специфічної епілептичної активності в лівій лобно-скроневої ділянці мозку. У підлітка діагностували фокальну скроневу епілепсію.

Призначена терапія леветирацетамом (1000–1500 мг на добу), яку пацієнт приймав нерегулярно. На тлі терапії леветирацетамом із червня 2018 р. у підлітка спостерігалася ремісія пароксизмальних станів. У грудні 2018 р. поновилися аліментарні автоматизми у вигляді жувальних, смоктальних рухів; передмовленнєві автоматизми, які батьки описували як заїкування; з'явилися складні парціальні напади з порушеннями свідомості та поведінки. Під час нападів на тлі присмерково звуженої свідомості підліток кудись прагнув рухатися, тікав із дому, іноді під час бігу збивав предмети, натикався на людей, що траплялися на його шляху. Ці стани тривали до 5–7 хвилин і завершувалися станами амнезії. На ЕЕГ (грудень 2018 р.) — на тлі помірної нейрофізіологічної незрілості кори головного мозку з ознаками дезорганізації α-ритму встановлено стійкі регіональні порушення біоелектричної активності мозку іритативно-пароксизмального характеру в ділянках лівих задньолобних, передньоскроневих і потиличних полів кори мозку. При функціональному навантаженні з гіпервентиляцією вже на першій хвилині з'являвся транзиторний фокус епілептиформної та специфічної епілептичної активності у лівих лобно-передньоскроневих полях кори мозку у вигляді спалахів епілептиформних, білатерально-синхронних і латералізованих хвиль частотою 4–5 кол./с, а також розрядів латералізованих епікомплексів «гостра–повільна хвиля», із максимальною амплітудою до 200 мкВ, із явищами генералізації та залученням структур лімбічної системи мозку.

Зокрема, було здійснено заміну терапії леветирацетамом на вальпроат. Початкова доза лікарського засобу становила 10–15 мг/кг на добу. Дозу препарату поступово збільшували на 5–10 мг/кг на добу що 2–3 дні до 20 мг/кг на добу. Вдалося досягти зниження кількості аліментарних пароксизмів і передмовленнєвих автоматизмів на понад 50 %, але зберігалися напади з присмерковим порушенням свідомості (двічі-тричі на місяць).

Подальше збільшення дози солей вальпроєвої кислоти не проводили через неприйнятні побічні ефекти (погіршення функцій печінки, підшлункової залози, системи згортання крові). Було призначено додаткову терапію лакозамідом (титрація дози лікарського засобу зі 100 до 300 мг на добу).

У лютому 2020 р. досягли ремісії пароксизмальних розладів. Дитина відновила навчання в школі. У березні 2020 р., під час карантину через пандемію коронавірусної хвороби, за терапії солями вальпроєвої кислоти (20 мг/кг на добу) та лакозамідом (200 мг/добу) виникали транзиторні обмани сприйняття, переважно ввечері: «бачив за вікном контур людини»; «відчував у квартирі та школі неприємні запахи»; принюхувався до оточуючих, звинувачував їх у тому, що вони «псують повітря».

Також у ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України» у пацієнта діагностували «м'який психоз» із рудиментарними зоровими і нюховими галюцинаціями.

Пацієнт отримував терапію солями вальпроєвої кислоти (20 мг/кг/добу), лакозамідом (200 мг/добу), додаткову терапію (аугментацію) рисперидоном (2–3 мг/добу).

Терапію атиповим антипсихотиком переносив погано, був сонливим упродовж дня, посилився апетит, протягом квітня–травня 2020 р. його вага збільшилася на 5 кг. Крім того, у травні 2020 р. посилилися порушення комунікації, погіршилася соціальна взаємність, став опиратися будь-якій пізнавальній діяльності, з'явилися стереотипії у вигляді гримас і рухів. Дитину перевели на домашню форму навчання.

У вересні 2020 р. погіршилася комунікація та соціальна взаємність із членами родини; припинив будь-яку освітню діяльність, неможливо було примусити виконувати шкільні завдання; посилилися стереотипії у вигляді гримас і химерних рухів; розмовляв сам із собою, виглядав переляканим, зашторював вікна, сидів у темряві, говорив, що «людина-привид погрожує йому, чув голоси, його думки звучали в голові».

Проводили диференційну діагностику з дебютом параноїдної шизофренії у дитини з РАС; з епілептичним психозом (педіатричним делірієм) у підлітка з первазивним розладом розвитку. На висоті психотичного епізоду фіксували психічну дезінтеграцію, епізоди сноподібного марення, симптоми кататонії (елементи каталепсії, воскової гнучкості, ступору, мутизму, негативізму; стереотипії у вигляді гримас і химерних рухів).

У грудні 2020 р. підлітка госпіталізували до психіатричного відділення за місцем проживання. Там він отримував лікування кветіапіном повільного вивільнення (повільна титрація дози лікарського засобу з 200 до 600 мг на добу), солями вальпроєвої кислоти (35 мг/кг на добу), лакозамідом (300 мг/ добу). Протягом двох тижнів отримував лікування бензодіазепінами (гідазепамом у дозі 30 мг двічі на добу).

У лютому 2021 р. його виписали зі стаціонару з діагнозом: «інтеріктальний епілептичний психоз (делірій із шизоформною кататонічною та галюцинаторною симптоматикою) у пацієнта з фокальною лобно-скроневою епілепсію з простими та складними парціальними нападами, первазивним розладом розвитку» (F05.8., F84.8, G40.2 за МКХ-10).

Клінічні випадки 2 і 3

Пацієнти — хлопчики 2006 та 2007 рр. народження із синдромом NEXMIF. В обох після сканування геному лабораторією deCODE genetics (Ісландія) 2011 р. діагностовано синдром KIAA2022 з мутацією на Х-хромосомі (енцефалопатію NEXMIF). Час подальшого лонгітудинального дослідження становить 9 років 6 місяців.

Діагностика та її обґрунтування

В обох дітей діагностовано атиповий аутизм із помірною розумовою відсталістю та онтогенетичною енцефалопатією. Генералізовані судоми в обох випадках виникли у віці від 2 до 3 років. Міоклонічні напади і абсанси з міоклонію повік з'явилися у пізніше — у 4 і 6 років

відповідно. Крім того, в одного з хлопчиків також спостерігалися атонічні напади. В обох дітей описано психотичні епізоди з обманами сприйняття, кататонічними симптомами, станами сплутаності свідомості (педіатричним делірієм). Вибір протиепілептичної терапії в обох випадках ускладнювався аграваційою психічних розладів (появою гіперкінетичної симптоматики, афективних розладів, гострими порушеннями когнітивного функціонування).

Терапевтичні заходи

Обидва пацієнти погано реагували на терапію фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном. Під час терапії фенобарбіталом в одного підлітка і карбамазепіном в іншого фіксували посилення дратівливості, з'явилися психотичні симптоми (епізоди сплутаної свідомості, зорові та слухові галюцинації, кататонічні симптоми).

Також обидва пацієнти погано переносили терапію атиповими антипсихотиками, які призначали для лікування поведінкових і психотичних розладів. Обидва мали терапевтичну відповідь на терапію солями вальпроєвої кислоти, ламотриджином, стероїдами, бензодіазепінами. Лікування карбамазепіном і топіраматом супроводжувалася посиленням сплутаності свідомості та деліріозної симптоматики.

Клінічний випадок 4

Пацієнтка — дівчинка 2009 року народження.

Анамнез та скарги

Батьки 10 річної дівчинки звернулись до відділу психічних розладів дітей та підлітків ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України» зі скаргами на часті епілептичні моторні напади впродовж дня. Під час нападів дитина з гортанним криком кидалася вперед; із гортанним криком, писком через зціплені щелепи падала долілиць; хапала предмети руками; іноді прикушувала язик; також виникали хаотичні рухи руками, тупотіння ногами; дівчинка раптово підхоплювалася та бігла невідомо куди, не реагуючи на звернення; після нападу дівчинка могла обмочитися, спорожнитися, інколи блювала.

Постнападовий період зі сплутаною свідомістю, інколи сном. Такі напади з'явилися після 5 років, почастішали протягом останнього року, до 6 нападів за день.

Також були скарги на припадки під час нічного сну з моторними нападами, переважно із залученням м'язів правого боку тулуба, які закінчувалися мимовільним виділенням сечі та калу. Вночі стани психомоторного збудження, безпричинного страху і тривоги, деколи супроводжувалися станом звуженої свідомості; могла бігти, тікала з хати на вулицю (взимку в домашньому одязі бігла близько півтора кілометри по вулиці в напрямку річки, не реагуючи на звернення матері). Крім того, були скарги на напади утрудненого дихання; припадки слабкості, під час яких могла лягти й заснути; випадки енурезу, енкопрезу протягом дня.

Батьки дитини також нарікають на порушення поведінки, безпосередньо не пов'язані з нападами. Дитина не дотримується меж щодо інших людей; бавиться власними випорожненнями, їсть їх, мочиться, випорожнюється будь-де (може сісти помочитися серед класу в школі, вдома в кімнаті); не зважає на правила та норми поведінки, може імпульсивно вдарити матір, кинути предмет у голову сторонньої людини. Гризе неїстівні предмети, їсть пісок, бере їжу руками, розкидає та їсть її з підлоги руками, відмовляється від звичайних продуктів, їсть живих курчат, може відкусити їм лапки, відриваючи шматки плоті зубами.

Діагностика

Дитячий психіатр за місцем проживання дитини описує гебефренну поведінку з кататонічними симптомами, дратівливістю, імпульсивністю, руйнівною поведінкою.

Упродовж 2020 р. у дівчинки посилилися ознаки тяжкої психічної дезінтеграції, з'явилася гебефренна симптоматика, тяжкі розлади харчової поведінки. Дівчинка компульсивно їла траву, кукурудзу, зерно, призначені для птахів, жувала та спльовувала туалетний папір. Пояснювала свою поведінку тим, що «змушена щось жувати, бо постійно нудить». Відчуває потяг до їжі, яка має різкий запах (їла протухлі яйця із зародками, курчаток живцем, ковтає шматки непережованого м'яса), потім блювала невеличкими порціями. Скаржилася на оманливі відчуття: запахи лайна, апельсинів, парфумів; бавилася лайном, мазала собі обличчя. Також демонструвала самоушкоджувальну поведінку (дряпала руки битим склом, кульковою ручкою до крові, підпалювала побутові предмети, своє волосся.

Дитина від другої вагітності. Вагітність фізіологічна, пологи на 38–39-му тижні гестації. Ранній розвиток відповідно до вікових норм (голову тримала з 2-го тижня життя, самостійна ходьба та перші слова з 10 місяців, фразове мовлення після 1,5 років. У півтора роки в дівчинки почали виникати завмирання на декілька секунд (під час яких впускала ложку, падала з горщика на підлогу, не реагувала на звернення). Частота нападів поступово зросла до 8 разів на тиждень.

Терапевтичні втручання та уточнення діагнозу

Із 1 року 8 місяців отримувала лікування вальпроатом. Після 2-го року життя до 3 років була тривала ремісія епілептичних нападів. У дошкільному віці — ознаки різко дисгармонічного розвитку. Із 5 років протиепілептичну терапію скасували. Через місяць після цього дівчинка пережила психотравмувальну ситуацію (у неї на очах ротвейлер покусав старшу сестру). Відновилися напади вночі у вигляді нічних моторних пароксизмів. Через короткий час відновилися денні припадки у вигляді моторних пароксизмів (скрикувала, падала вперед, хапала щось руками, потім починалися клонічні судоми).

Було відновлено терапію солями вальпроєвої кислоти (Вальпрокомом). На терапію дитина відреагувала збільшенням частоти та інтенсивності нападів. Терапія фінлепсином ретард (карбамазепіном) призвела до погіршення стану; посилилися розлади поведінки; дитина стала імпульсивною, непосидючою.

Після обстеження в стаціонарі психіатричної лікарні діагностували криптогенну фокальну епілепсію зі складними парціальними (гіпермоторними) припадками, гіперкінетичний синдром. Отримувала лікування леветирацетамом (250 мг двічі на добу).

Упродовж 4–6 місяців за протиепілептичної терапії спостерігали ремісію епілептичних нападів. Із 2019 р. відновилися судомні припадки; підвищення дози леветирацетаму із часом призвело до посилення поведінкових розладів (дратівливості, імпульсивності). Погіршення стану — із серпня 2019 р., коли почала тікати з дому на далекі відстані. Дівчинка пояснювала власну поведінку пошуком друзів, могла вигадати будь-який привід, «що мати попросила, що шукала друзів, що страх її штовхає бігти кудись, тікати». Взимку бігала без одягу по снігу, забігала до лісу, заходила до сусідів, залазила до холодильнику, здійснювала крадіжки продуктів у магазині, у сусідів, пояснювала свою поведінку при затриманні тим, що «мати її не годує, що вона дуже голодна».

Почала проявляти невмотивовану агресію до тварин: била палкою кошенят, убивала курчат, бо «не подобалося, коли вони пищать», вбивала каченят, у живих курчат відкушувала голови та лапки, задавила каченя «бо воно було 17-те, а це непарне число».

До школи пішла у віці 6 років 10 місяців. Погано адаптувалася, мати сиділа з дитиною на уроках за однією партою. Виникали часті (до 8 разів на день) епілептичні припадки, подекуди під час уроків. Із 3-го класу тяжкість поведінкових розладів посилилася (бігала по класу, кричала, ховалася, плакала, кривлялася, постійно бігала до туалету). Дівчинку перевели на індивідуальну форму навчання.

Інструментальні та лабораторні дослідження

Оцінювання наявності психічних та поведінкових розладів дитини, їх відповідності діагностичним критеріям МКХ-10 проведено за допомогою пакета «Напівструктурованого інтерв'ю для оцінювання розвитку та благополуччя DAWBA». Під час оцінювання за DAWBA виявлено симптоми аутистичного та гіперкінетичного спектрів, специфічні фобії, генералізована та епізодична тривога. При оцінюванні за шкалою дитячої поведінки (CBCL) фіксували піки за шкалами порушень мислення (Т-бал 97), делінквентної поведінки (Т-бал 83), соціальних проблем (Т-бал 85), порушень уваги (Т-бал 83), агресивної поведінки (Т-бал 97), межові значення за шкалою соматичних проблем (Т-бал 57). При патопсихологічному обстеженні дитина швидко втрачала цікавість до виконання завдань; дратувалася, що так багато потрібно робити; вимагала припинити обстеження; скаржилася, що втомилася і хотіла піти. Під час виконання завдань імпульсивна; імпульсивно хапала олівці, гумку з металевим фіксатором, папір; кусала, гризла, спльовувала на підлогу. Часом замикалася у собі; не реагувала на оточуючих, на команди голосом. У дитини під час дослідження стався генералізований судомний припадок, який тривав до 30 секунд (підвела очі догори вправо, потім пропульсивний рух уперед та хапальні рухи руками). Напад завершився сечовиділенням. Під час нападу дитина не відкликалася на ім'я, на звернення теж не реагувала, а після припадку продовжила виконувати завдання.

Емоційні та мімічні реакції одноманітні, не завжди адекватні ситуації. Темп психічної діяльності невисокий. Мислення персеверативне, із повторюваними судженнями і висновками. Ускладнено підбір узагальнювальних категорій. Оперування загальними поняттями замінює встановленням суто конкретних зв'язків між предметами. Під час виконання завдань із піктограмами характер асоціацій, якими керується піддослідна, має конкретну природу; багато стереотипів як у змісті, так і при виконанні малюнків.

ЕЕГ-картування головного мозку: пікова частота домінантного спектра потужності α-ритму відповідає віковій нормі (9,5 Гц). На фоновій ЕЕГ та при гіпервентиляції (2–3 хв) є ознаки стійких регіональних порушень біоелектричної активності головного мозку іритативно-пароксизмального характеру, резидуально-органічного генезу; в ділянках лобних і потиличних полів кори мозку — у вигляді спалахів пароксизмальних гострих хвиль частотою 4–6 кол./с, а також розрядів поодиноких «спайків» та епікомплексів «гостра–повільна хвиля» з максимальною амплітудою до 150 мкВ. Розрядів абсансів і явищ генералізації у картині фонової ЕЕГ і при функціональних навантаженнях не виявлено. Визначаються ознаки негрубого зниження порогу судомної готовності мозку.

Комп'ютерна томографія головного мозку: даних на підтвердження об'ємної та вогнищевої патології не виявлено.

Зміни у лікуванні відповідно до діагнозу

За результатами обстеження у дівчини діагностовано: «дезінтегративний психічний розлад з епізодами кататоно-гебефренної поведінки». Криптогенна фокальна (лобна) епілепсія із частими денними та нічними складними парціальними нападами, станами сплутаної свідомості, пароксизмами тривоги (F84.3, F05, G 40.2 за МКХ-10).

Призначено терапію вальпроатами (900–1200 мг/добу) на тлі повільної відміни леветирацетаму, додаткове лікування рисперидоном (1,5–2,0 мг/добу з повільною титрацією лікарського засобу з 0,25 мг до 3 мг на добу). Через 1,5 місяця лікування досягнуто терапевтичної ремісії епілептичних нападів. Поступово відновився контроль за функцією тазових органів, редукувався потяг до поїдання неїстівного. Спостерігалася редукція поведінкових розладів; поведінка дівчинки стала контрольованішою і послідовною; вона перестала тікати з дому, вбивати тварин; відновилася цікавість до малювання (раніше, до регресу, отримала призове місце в районному конкурсі з образотворчого мистецтва); стала допомагати матері у побуті та домашньому господарстві.

Дівчинка відновила навчання в загальноосвітній школі за індивідуальною формою навчання. Поліпшився пізнавальний інтерес, але зберігаються труднощі у соціальній взаємодії з однолітками; не завжди розуміє, як підтримати бесіду, гру з ровесниками відповідно до правил. Має труднощі з формулюванням власних думок, усних відповідей на уроках читання, природознавства; не завжди розуміє зміст запитань, переносне значення афоризмів чи приказок; жарти потребують додаткового пояснення. Наявні особливі інтереси та ігри у вигляді сортування іграшок за кольорами, викладання їх у рядок або башту за кольоровою гаммою; полюбляє гратися паличками, павутинням. Почала цікавитися дітьми, спостерігає за їхньою грою, але сюжетно-рольових ігор не підтримує.

У жовтні 2020 р. сталося погіршення стану, з'явилися пробудження серед ночі з почуттям страху, нічні кошмари.

Прокинувшись, кричила: «Мамо, де твоя голова, мені наснилося, що в тебе її немає»; вимагала, щоб увімкнули в кімнаті світло; не дозволяла, щоб матір заснула. Часом тривожна, серед ночі намагалася кудись іти, але піддавалася вмовлянням залишитися вдома. Удень — незначне погіршення поведінки у вигляді імпульсивних втеч із дому без пояснень; є бажання йти до дітей, але з ними спільної гри не підтримує, не спілкується, спостерігає мовчки поруч.

Здійснено корекцію протиепілептичної терапії: до лікування вальпроатом та рисперидоном додано лакозамід із поступовим підвищенням його дози до 100–150 мг на добу. Стан дитини стабілізувався, поліпшилася поведінка, відновився сон. У другому півріччі 2020/2021 навчального року адміністрація школи перевела її на класо-урочне навчання з гнучким графіком відвідування; дитина самостійно почала відвідувати уроки.

Висновки

Наведені лонгітудинальні дослідження дають змогу пов'язати певні варіанти первазивного розвитку з низкою визначених варіантів генетичного поліморфізму (NEXMIF та NRXNI онтогенентичними енцефалопатіями).

Представлені випадки генетичного поліморфізму зі складними гетерогенними делеціями на полюсі 2p16.3 відповідають описаному в літературі клінічному фенотипу NRXNT енцефалопатії з різко дисгармонійним розвитком аутистичного спектра, тяжкими епілепсіями, з ранньою маніфестацією, шизофренією та шизоформними психозами [13–15].

Два випадки епілептичної онтогенетичної енцефалопатії з NEXMIF (раніше KIAA2022) мутацією на Х-хромосомі мають клінічні фенотипи, подібні до описаних у літературі іншими авторами. Ці клінічні випадки підтверджують зв'язок NEXMIF енцефалопатій із РАС, ускладненими міоклоно-атонічними нападами. Описано випадки у чоловіків і жінок; для осіб чоловічої статі характерні тяжчі форми РАС, зокрема з епізодами порушення свідомості та психотичними симптомами. Також описано випадки NEXMIF енцефалопатій із РАС без епілептичних припадків [16–17].

Ще один наведений клінічний випадок демонструє психічну дезінтеграцію з епілептичним делірієм. Клінічний поліморфизм випадку нейророзвитку в дівчинки визначається аутистичною симптоматикою, кататонічними та гебефренними симптомами. У цьому клінічному випадку за результатами GWAS не виявлено жодного з описаних варіантів генетичного поліморфізму.

Можливо, нейробіологічним підґрунтям описаного варіанта клінічного фенотипу є полігенний генетичний поліморфізм: відомо, що окремі рідкісні, зокрема мононуклеотидні генетичні мутації, можуть діяти адитивно, створюючи ризик для РАС та коморбідних психічних і неврологічних розладів. Не є винятком зв'язок описаного клінічного фенотипу з аутоімунним енцефалітом. В одному із досліджень описано два тяжкі випадки кататонії та делірію у хлопчиків з аутизмом; в одного з пацієнтів також є помірна розумова відсталість [18].

В іншому дослідженні розглянено випадки делірію з кататонічними симптомами при аутоімунному енцефаліті. Згідно з даними двовимірного аналізу, пацієнти з делірієм і кататонією частіше хворіли на вірусний енцефаліт, енцефаліт з антитілами проти N-метил-D-аспартатних рецепторів (NMDAR) мозку та аутоімунний енцефаліт NMDAR (-). Новоутворення головного мозку, субарахноїдальні крововиливи, гідроцефалія, епілепсія і церебральні судинні захворювання виникали переважно у пацієнтів із делірієм без кататонії [19].

Окремого обговорення потребує терапія енцефалопатій із РАС та епілепсіями. Препаратами вибору для протиепілептичної терпапії у пацієнтів із РАС вважаються солі вальпроєвої кислоти та ламотриджин, оскільки вони не мають негативного впливу на аутистичну симптоматику, не призводять до аграваці симптомів. Для зменшення ознак психотичних симптомів у дітей молодшого віку рекомендовано рисперидон та арипіпразол, у підлітковому віці також може бути терапія кветіапіном.

Клінічні спостереження демонструють, що діти з епілептичними енцефалопатіями, РАС та епілепсіями при певних варіантах генетичного поліморфізму можуть погано переносити терапію фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном, атиповими антипсихотиками.

Серія наведених клінічних випадків демонструє важливість подальшого дослідження клінічної типології та генетичного поліморфизму розладів при складних варіантах РАС із епілептичними припадками та психотичними симптомами. Результати цих досліджень можуть мати суттєвий вплив на вибір засобів для лікування, прогноз перебігу, відповіді на призначувану терапію та розвиток дитини.

Література

1. Зенков Л. Р., Шевельчинский, С. И., Константинов П. А., Мясников В. Н., Сиразитдинова Э. Б. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии, аутизм и другие расстройства психического развития. *Аутизм: наука и практика : по страницам журнала «Аутизм и нарушения развития» (2003–2014)*. 2014. P. 6–21.

2. Kyrylova L. H., Miroshnikov O. O., Yuzva O. O. Расстройства аутистического спектра у детей раннего возраста: эволюция взглядов и возможности диагностики (часть 1). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Vol. 16, № 4. P. 37–42.

3. Кириллова Л. Г., Мирошников А. А., Юзва А. А. (2020). Расстройства аутистического спектра у детей раннего возраста: эволюция взглядов и возможности диагностики (часть 2). *Международный неврологический журнал*. 2020. Vol. 16, № 5. P. 48–53.

4. Antshel K. M., Russo N. Autism spectrum disorders and ADHD: Overlapping phenomenology, diagnostic issues, and treatment considerations. *Current psychiatry reports*. 2019. Vol. 21, № 5. P. 34. URL: doi.org/10.1007/s11920–019–1020–5.

5. Kirsch A.C., Huebner A.R., Mehta S.Q., Howie F.R., Weaver A.L., Myers S.M., Katusic S.K. Association of comorbid mood and anxiety disorders with autism spectrum disorder. *JAMA pediatrics,* (2020). Vol.174, № 1. P. 63–70. URL: doi:10.1001/jamapediatrics.2019.4368

6. Schweitzer J.B., Solomon M., Miller M., Hertz-Picciotto I. Comorbid attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders. *The ADHD Report*. 2017. Vol. 25, № 7. P. 1–7. URL: doi.org/10.1016/j.rasd.2011.05.005.

7. Amr M., Raddad D., El-Mehesh F., Bakr A., Sallam K., Amin T. Comorbid psychiatric disorders in Arab children with autism spectrum. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2012. Vol. 6, № 1. P. 240–248. URL: doi.org/10.1016/j.rasd.2011.05.005.

8. Tye C., Runicles A.K., Whitehouse A.J., Alvares G.A. Characterizing the Interplay Between Autism Spectrum Disorder and Comorbid Medical Conditions: An Integrative Review. *Frontiers in psychiatry*. 2019. Vol. 9. P. 751. URL: doiI:10.3389/fpsyt.2018.00751.

Повний список літератури, який уміщує 19 джерел, знаходиться в редакції.