

І. А. Марценковський, І. І. Марценковська, І. Ф. Здорик, Г. В. Макаренко, Т. О. Скрипник
ПЕРВАЗИВНІ РОЗЛАДИ РОЗВИТКУ ЗІ СКЛАДНОЮ СТРУКТУРОЮ (ЕПІЛЕПТИЧНИМИ НАПАДАМИ,
КАТАТОНІЧНИМИ, ГАЛЮЦИНАТОРНИМИ ТА МАНІАКАЛЬНИМИ СИМПТОМАМИ,
ДЕЛІРІОЗНИМИ ЕПІЗОДАМИ ПРОТЯГОМ ЖИТТЯ)

И. А. Марценковский, И. И. Марценковская, И. Ф. Здорик, А. В. Макаренко, Т. А. Скрипник
Первазивные расстройства развития со сложной структурой
(эпилептическими припадками, кататоническими, галлюцинаторными
и маниакальными симптомами, делириозными эпизодами в течение жизни)

I. A. Martsenkovsky I. I. Martsenkovska, I. F. Zdoryk, H. V. Makarenko, T. O. Skrypnyk
Pervasive developmental disorders with a complex structure
(epileptic seizures, catatonic, hallucinatory and manic symptoms, delirious episodes during life)

Проспективні 10—12-річні дослідження двох пацієнтів з синдромом Фелана — МакДерміда (мікрделецією 22q13.3 гена SHANK3) дали змогу описати клінічний патоморфоз психотичних епізодів із розладами свідомості та кататонічними симптомами при розладах аутистичного спектра (РАС). Описані фенотипи характеризувалися інтелектуальною недостатністю, загальним недорозвиненням мовлення, м'язовою гіпотонією та диспраксією розвитку. Проаналізовано їх причинно-наслідковий зв'язок з епілептичними енцефалопатіями, шизофренією, біполярним та гіперкінетичним розладами.

Терапевтична ефективність комбінованої терапії арипіпразолом та бензодіазепінами (клоназепамом/гідазепамом) дала змогу кваліфікувати психотичні епізоди у пацієнтів з 22q13.3 синдромом як випадки педіатричного делірію.

Значуща клінічна ефективність літію та ламотригіну у пацієнтів відповідає гіпотезі, що мікрделеція гена SHANK3 може бути асоційована з біполярним розладом. Лікування гострих психотичних розладів у осіб із синдромом Фелана — МакДерміда солями літію було ефективним у обох пацієнтів, проте мало обмеження через погану переносимість при тривалому застосуванні.

Комбінація солей літію та ламотригіну може бути рекомендована для лікування поліморбідних психічних розладів у пацієнтів зі SHANK3 енцефалопатіями. У разі поганої переносимості солей літію можна використовувати комбінацію ламотригіну та арипіпразолу.

Ключові слова: синдром Фелана — МакДерміда, первазивні розлади розвитку, біполярний розлад, шизофренія, педіатричний делірій, кататонічні симптоми, солі літію, ламотригін, арипіпразол

Проспективные 10—12-летние исследования двух пациентов с синдромом Фелана — МакДермида (микроделецией 22q13.3 гена SHANK3) позволили описать клинический патоморфоз психотических эпизодов с расстройствами сознания и кататоническими симптомами при расстройствах аутистического спектра (РАС). Описанные фенотипы характеризовались интеллектуальной недостаточностью, общим недоразвитием речи, мышечной гипотонией и диспраксией развития. Проанализированы их причинно-следственные связи с эпилептическими энцефалопатиями, шизофренией, биполярным и гиперкинетическим расстройствами.

Терапевтическая эффективность комбинированной терапии арипипразолом и бензодиазепинами (клоназепамом/гидазепамом) позволила квалифицировать психотические эпизоды как случаи педиатрического делирия.

Значимая клиническая эффективность лития и ламотригина соответствует гипотезе, что микроделеция гена SHANK3 может быть ассоциирована с биполярным расстройством. Лечение острых психотических расстройств солями лития было эффективным у обоих пациентов, но имело ограничения в связи с плохой переносимостью при длительном применении.

Комбинация солей лития и ламотригина может быть рекомендована для лечения полиморбидных психических расстройств у пациентов со SHANK3 энцефалопатиями. В случае плохой переносимости солей лития можно использовать комбинацию ламотригина и арипипразола.

Ключевые слова: синдром Фелана — МакДермида, первазивные расстройства развития, биполярное расстройство, шизофрения, педиатрический делирий, кататонические симптомы, соли лития, ламотригин, арипипразол

Observation of two patients with Phelan-McDermid syndrome (22q13.3 microdeletions of the SHANK3 gene) within 10—12 years allowed us to describe the clinical pathomorphism of psychotic episodes with violation of consciousness and catatonic symptoms in adolescence with autism spectrum disorders (ASD). The described phenotypes were characterized by intellectual disability, general speech underdevelopment, muscle hypotonia and developmental dyspraxia. Their causal relationships with epileptic encephalopathy, schizophrenia, bipolar and hyperkinetic disorders have been analyzed.

The therapeutic efficacy of combination therapy with aripiprazole and benzodiazepines (clonazepam/diazepam) allowed qualifying psychotic episodes as pediatric delirium.

The significant clinical efficacy of lithium and lamotrigine in the described patients was consistent with the hypothesis that microdeletion of the SHANK3 gene may be associated with bipolar disorder. Treatment of acute psychotic disorders with lithium salt was effective in both patients but had limitations due to poor tolerance in the long-term use.

The combination of lithium and lamotrigine may be recommended for the treatment of polymorbid mental disorders in patients with SHANK3 encephalopathies. If lithium salts are poorly tolerated, a combination of lamotrigine and aripiprazole may be used.

Keywords: Phelan-McDermid syndrome, pervasive developmental disorders, bipolar disorder, schizophrenia, pediatric delirium, catatonic symptoms, lithium salts, lamotrigine, aripiprazole

Синдром Фелана — МакДерміда (мікрделеція 22q13.3 гена SHANK3) проявляється розладами аутистичного спектра (РАС), інтелектуальною недо-

статністю, загальним недорозвиненням мовлення, м'язовою гіпотонією та диспраксією розвитку і розглядається як варіант онтогенетичної енцефалопатії. У підлітковому віці при синдромі описані психотичні та кататонічні симптоми. На 2017 рік у Фонді синдрому Фелана — МакДерміда зареєстровано понад

1500 осіб, проте це не відображає його реальної поширеності у світі і пов'язано з тим, що не всі сім'ї входять до реєстру, а також із низькою доступністю генетичних досліджень для верифікації діагнозу.

У статті обговорюються два клінічні випадки поліморбідності психічних розладів у осіб із мікроделецією 22q13.3 гена SHANK3.

З приводу клінічної типології розладів при цьому варіанті генетичного поліморфізму триває дискусія.

Найбільша кількість доказів важливості окремих варіантів генетичного поліморфізму в клінічному поліморфізмі психічних розладів стосується шизофренії. Нещодавно робочі групи Copy Number Variation Group (CNV) and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium (SWG PGC) опублікували одне з найбільших на сьогодні досліджень впливу генетичного поліморфізму на маніфестацію психічних розладів [1]. Значущі для всього геному докази були отримані для восьми хромосомних локусів: 1q21.1, 2p16.3 (NRXN1), 3q29, 7q11.2, 15q13.3, дистальний 16p11.2, проксимальний 16p11.2 і 22q11.2. Висновки щодо геномів, які можна розглядати як предиктори афективних розладів — менш переконливі. Є окремі свідчення того, що певні варіанти генетичного поліморфізму можуть сприяти розвитку афективних розладів (особливо біполярного розладу), проте рідкісні варіанти делецій та дуплікацій — менш значущі при афективних розладах порівняно з шизофренією.

Клінічний випадок 1. Юнак 2003 року народження з синдромом 22q13.3. Сімейна історія дитини по лінії батька обтяжена випадком тяжкої розумової відсталості, по лінії матері не обтяжена психічними захворюваннями, розладами розвитку. Дитина — від першої фізіологічної вагітності. Пологи — на 38 тижні гестації, стрімкі. Народився з ознаками гіпоксії. На нейросонограмі діагностовано правобічну кісту до 1,8 мм, ознаки вентрикулодилатації. Був під спостереженням лікаря-педіатра-неонатолога з приводу зтяжної жовтяниці новонароджених (1,5—2,0 місяці), м'язової дистонії та гіпотонії, затримки моторного розвитку (була кривошия, головку почав тримати з 4 місяців, не рачкував, сидів з 8 місяців, стояв з опорою з 11 місяців, самостійна ходьба — з 1 року 3 місяців). З 1 року 10 місяців до 2 років батьки зверталися по допомогу до лікаря-невролога дитячого у зв'язку з затримкою мовленнєвого розвитку, стереотипною ігровою діяльністю (відчиняв-зачиняв двері, дверцята меблів, перебирав пальчики рук перед очима, помахував кистями рук, крутив колеса машинок, вишикував предмети в ряд, дивився на них периферійним зором). У віці 2 роки 6 місяців у ДУ «НДІ педіатрії, акушерства та гінекології АМН України» (відділенні дитячої психоневрології) діагностовано «дезінтегративний розлад дитячого віку, диспраксія розвитку», проводили диференціальну діагностику з факоматозом. У віці 3 роки у Харківському міжобласному центрі орфанних захворювань діагностовано розлад загального розвитку, сполучно-тканинна дисплазія, гіпергомоцистеїнемія, загальне недорозвинення мовлення I рівня. Перші слова з'явилися після 3 років, проста аграматична фраза — ближче до 4-х років. У 4-річному віці вокалізації були представлені простими

аграматичними, завченими, ехолоалічними, з мультиплікаційних фільмів фразами.

У ДУ «НДІ психіатрії МОЗ» України» спостерігається з 2009 року (з 6-річного віку). Після сканування геному лабораторією deCODE genetics (Ісландія) було встановлено 22q13.3 синдром (генетичний поліморфізм SHANK3), синдром Фелана — МакДерміда. З використанням діагностичних критеріїв МКХ-10 та DSM-5 у дитини діагностовано розлад аутистичного спектра (РАС). Клінічні ознаки первазивного розладу оцінювали з використанням напівструктурованого інтерв'ю аутизму, переглянутого (Autism Diagnostic Interview — Revised, ADI-R) та напівструктурованого оцінювання аутистичної поведінки (Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS). Під час оцінювання наявної аутистичної симптоматики з використанням ADOS у хлопчика встановлені порушення спілкування (7 балів); порушення соціальної взаємності (9 балів); порушення ігрової діяльності та організації дозвілля (4 бали); стереотипні форми поведінки й обмежені інтереси (6 балів). За результатами напівструктурованого інтерв'ю з батьками (ADI-R) встановлені якісні порушення соціальної взаємності (24 бали) та комунікації (12 балів), стереотипні форми поведінки (10 балів). Ознаки первазивного розвитку у дитини виявлені у віці до 36 місяців (5 балів).

Актуальний рівень розвитку хлопчика на час рандомізації в інституті під час оцінювання з використанням психоосвітнього профілю (Psychoeducational profile revised, PEP-R) відповідав віку 2 роки 9 місяців (відставання у розвитку — 40,8 місяців) при зоні найближчого розвитку 3 роки 5 місяців. Пізнавальні функції на час обстеження були сформовані на 2 роки 7 місяців при зоні найближчого розвитку 3 роки 5 місяців, індекс психічного розвитку ІПР дорівнював 46, що свідчило про когнітивну недостатність, яка відповідає рівню помірної розумової відсталості.

Наслідкування на час обстеження відповідало віку 2 роки 3 місяці при зоні найближчого розвитку 2 роки 10 місяців; перцепція була розвинута на 3 роки 2 місяці при низькій зоні найближчого розвитку. Дрібна моторика відповідала віку 2 роки 7 місяців при зоні найближчого розвитку 2 роки 11 місяців; велика моторика — 3 роки 2 місяці при зоні найближчого розвитку 3 роки 6 місяців; зорово-моторна координація — 3 роки 9 місяців при низькій зоні найближчого розвитку.

Під час оцінювання за PEP-R мовленнєвий розвиток відповідав віку 2 роки 7 місяців при зоні розвитку 3 роки 2 місяці. Спостерігався регрес мовленнєвих навичок порівняно з 5-річним віком.

Під час оцінювання за шкалою адаптивності поведінки (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition — Vineland II) розуміння зверненої мови у 6-річної дитини відповідало 3 рокам, експресивні навички — 2 рокам 7 місяцям. Повсякденні індивідуальні навички були сформовані на 2 роки 4 місяця, домашні — на 2 роки 8 місяців, соціальні навички відповідали віку 1 рік 8 місяців. Міжособистісні взаємини були сформовані на 2 роки 2 місяці, ігрова діяльність — на 2 роки 9 місяців, проблемно-розв'язувальна поведінка — 1 рік 9 місяців.

З 6 по 12 роки життя у дитини не було прогресу мовленнєвого розвитку, спостерігався регрес передумов шкільних навичок, посилилася гіперактивність, імпульсивність, рухові стереотипії, спостерігалися спалахи дратівливості з руйнівною поведінкою. У 7-річному віці в ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» діагностовано гіперкінетичний (F90.1)

та опозиційний (F91.3) розлади поведінки. У 10-річному віці діагностовано гіперкінетичний розлад з помірною розумовою відсталістю та повторюваними рухами (F84.4.). З 12 до 15 років життя періоди гіперактивності, дратівливості зі спалахами руйнівної поведінки змінювалися періодами апатії та розладами сну у вигляді безсоння, парасомній (епізодів нічних жахів), ранніх ранкових пробуджень. Проводили диференціальну діагностику з біполярним розладом.

Протягом 9 років (з 6 до 15 років) пацієнт отримував структуроване навчання — реабілітаційні тренінги за Шоплером (Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children — TEACCH), поведінкові втручання за системою прикладного аналізу поведінки (Applied Behavior Analysis) — АВА-терапію, логопедичні та моторні тренінги, заняття з використанням комунікаційної системи обміну зображеннями (Picture Exchange Communication System — PECS) з подальшим оцінюванням ефективності втручань (Vineland II). Пацієнт також отримував психотропні лікарські засоби з наступним оцінюванням терапевтичної ефективності за контрольним списком аномальної поведінки (Aberrant Behavior Checklist — ABC).

З 6 до 12 років в різні періоди життя проводили лікування альфа-агоністами (гуанфацином, клонідином), атомоксетином, метилфенідатом без значущого або з короткочасним позитивним терапевтичним ефектом (при додатковій терапії рисперидоном) щодо проявів протестної поведінки, агресії та аутоагресії. Терапію рисперидоном призначали на нетривалі проміжки часу (1—3 місяці), лікарський засіб відміняли в зв'язку з побічними діями (посилення апетиту, збільшення маси тіла). З 12 до 15 років підліток отримував атомоксетин, солі вальпроєвої кислоти, арипіпразол, кветіапін. Монотерапія солями вальпроєвої кислоти, політерапія атомоксетином із аугментацією арипіпразолом, політерапія солями вальпроєвої кислоти з арипіпразолом, монотерапія кветіапіном давали змогу контролювати дратівливість, агресивну поведінку, розлади сну.

З 16 років порушення поведінки стали тяжкими, супроводжувалися спалахами агресії, кататонічними симптомами, безсонням, порушеннями сприйняття, що вимагало повторних госпіталізацій у психіатричний стаціонар (три госпіталізації протягом 2019—2020 років).

Під час оцінювання з використанням Vineland II на висоті психічного регресу при госпіталізаціях 2019 року рівень комунікативних навичок становив 10—15 місяців, повсякденних навичок — 20—30 місяців, соціалізації — 6—9 місяців.

Антипсихотики (амісульприд, кветіапін, галоперидол) давали змогу контролювати агресивну поведінку та безсоння у пацієнта, але їх застосування супроводжувалось посиленням кататонічної симптоматики при оцінюванні за Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS), підвищенням рівнів креатинфосфокінази (1436 UI/л, при нормі < 175 UI/л) та лактатдегідрогенази (841 ОД/л, при нормі 200—480 ОД/л) (березень 2019). Бензодіазепіни зменшували симптоми кататонії, але збільшували тяжкість епізодів з вербальним та руховим збудженням, посилювали дезорієнтування, розгубленість та безсоння (березень, вересень 2019). Солі вальпроєвої кислоти та карбамазепін не продемонстрували клінічної ефективності, їх застосування супроводжувалося виникненням ознак DRESS-синдрому (вересень 2019).

Терапевтичну ефективність під час двох госпіталізацій 2019 року продемонструвала комбінована терапія арипіпразолом та клоназепамом. Пацієнта виписано зі стаціонару з поліпшенням стану, частковою редукцією поведінкових розладів.

Напередодні останньої госпіталізації в листопаді 2020 пацієнт виглядав сонливим та пригніченим, більшу частину дня перебував у ліжку, не реагував на оточення, вночі був активним, блукав по кімнаті, шукав їжу на кухні. Симптоми дратівливості та пригнічення чергувалися протягом дня. Надвечір посилювалась тривога, з'являлася рухова розгальмованість, у періоди, коли підліток раптом безпричинно збуджувався, проявляв невмотивовану агресію. Стани пригнічення з розладами сну, ранніми ранковими пробудженнями вимагали диференціальної діагностики з тяжким депресивним епізодом. Вирішальне значення для остаточної діагностики психотичного розладу (делірію з кататонічними симптомами) мали ознаки сплутаності свідомості. У підлітка спостерігалися як ознаки психічного регресу, зокрема, випадки денного енурезу та енкопрезу, регрес навичок харчової поведінки, так і кататонічні симптоми. На висоті психотичного епізоду в психіатричному стаціонарі спостерігалися елементи каталепсії, рухового ступору, повторювана поведінка у вигляді гримас та химерних рухів.

Пацієнт отримував лікування арипіпразолом та клоназепамом, які продемонстрували короткочасний терапевтичний ефект: протягом двох тижнів зменшилася дратівливість, прояви агресії, але емоційні порушення — коливання настрою від апатії та пригнічення до неадекватно піднесеного настрою з пустотливістю, кривляннями; дезорієнтування, розгубленість та безсоння на призначену терапію значущо не реагували. Проводили диференціальну діагностику з атипичним перебігом біполярного розладу. Було прийняте рішення щодо пробної терапії солями літію. Пацієнт отримував карбонат літію (1200 мг на добу; рівень літію в крові визначався в діапазоні 0,6—0,7 мEq/l, рекомендований — 0,6—1,2 мEq/l), арипіпразол (20 мг на добу), мелатонін (9 мг на добу). Редукція психічних розладів спостерігалася протягом наступних трьох місяців: зникли ажитація, коливання настрою та активності протягом доби, поведінкові розлади, нормалізувався режим сну — бадьорості. Припинилися випадки нетримання сечі та калу, відновилося дотримання гігієнічних навичок, харчової поведінки.

Через місяць після виписки зі стаціонару у січні 2021 року з причини некомплаєнтності пацієнта (скарги на головний біль, нудоту, тремор пальців рук після прийняття лікарських засобів) підтримувальна терапія була скоригована. Замість солей літію призначено ламотригін (150 мг на добу), арипіпразол (10 мг на добу). Призначену терапію пацієнт добре переносив, вона приводила до подальшої редукції поведінкових розладів, відновлення рівня соціально-адаптивного функціонування до часу, що передувало маніфестації психотичних розладів. Під час оцінювання загального клінічного враження за шкалою тяжкості CGI-S показник зменшився з 7 до 5, за шкалою глобального клінічного поліпшення (CGI-I) — з 7 до 1. Під час оцінювання з використанням Vineland II у січні 2021 рівень комунікативних навичок становив 30 місяців, повсякденних навичок — 45 місяців, соціалізації — 40 місяців.

Клінічний випадок 2. Дівчина 2004 року народження з синдромом 22q13.3). Дитина від третьої вагітності з токсикозом першої половини вагітності, пологи — на 39 тижні гестації, зі слабкістю пологової діяльності, тривалим безводним періодом. Після народження спостерігалися ознаки м'язової дистонії, гіпотонії (голівку почала тримати після 5 місяців, не переверталася, не рачкувала, почала сидіти з 1 року 6 місяців, пересувалася на колінах з опорою на руки, стопи були підняті догори, самостійна ходьба — після двох років. До 1,5 місяців у дівчини були прояви затяжної неонатальної жовтяниці. Перебувала під спостереженням лікаря-невролога дитячого у зв'язку з синдромом м'язової гіпотонії, затримкою статокінетичного розвитку. Після двох років незграбно пересувалася, ходила по сходинкам із підтримкою, приставним кроком, швидко втомлювалася при ходьбі. До 5 років на прогулянках дівчинку возили на візочку. На грудному вигодовуванні — до 1 року 6 місяців. У 6-місячному віці не вдалося ввести прикорм, випльовувала будь-яку їжу окрім грудного молока. У подальшому розлади харчової поведінки посилювалися, була вибірковою у харчуванні (вживала обмежений перелік продуктів: кукурудзяну та гречану молочні каші, приготовлені у певний спосіб, певний вид сухариків, чіпси з паприкою, які мають упакування певного зовнішнього вигляду з певним малюнком, один різновид дитячого сиру, йогурту, іноді могла з'їсти яйце чи шматок вареної ковбаси, уподобала сир, цибулю, натерту моркву та капусту, ніколи не їла жодних різновидів м'яса та риби). У віці трьох років 11 місяців логопед діагностував загальне недорозвинення мовлення I рівня. Перші слова з'явилися після чотирьох років, погано вимовляла низку звуків, були ознаки дизартрії. Фразове мовлення почало формуватися після 5 років, коли в мові дівчини з'явилися прості аграматичні фрази. У віці 5,5—6 років спостерігався прогрес рухових навичок: навчилася бігати, підніматися і спускатися по сходах перемінним кроком, стрибала на двох ногах. Спостерігалася в обласному психоневрологічному диспансері з розладом загального розвитку (розладом аутистичного спектра), легкою розумовою відсталістю (IQ 57).

У ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» дитина спостерігається з 2011 року (з 7 річного віку). Після сканування геному лабораторією deCODE genetics (Ісландія) встановлено 22q13.3 синдром (генетичний поліморфізм SHANK3). З використанням діагностичних критеріїв МКХ-10 та DSM-IV у дитини діагностовано «Дитячий аутизм з якісними порушеннями соціальної взаємності, комунікації, недорозвиненням рухових функцій (диспраксією розвитку), розладом рецептивного та експресивного мовлення (загальне недорозвинення мовлення II—III рівня), розладом мовленнєвої артикуляції (дизартрією розвитку), фазними порушеннями активності та уваги, вторинною когнітивною недостатністю (без розумової відсталості, з розладом розвитку шкільних навичок) (IQ = 71)». Також було діагностовано синдром Фелана — МакДерміда, розлад харчової поведінки, (F84.8; F50.8). Після введення у клінічну практику діагностичних критеріїв МКХ-11 та DSM-5 розлад харчової поведінки було кваліфіковано як обмежувальний розлад живання їжі (ARFID).

2011 року під час оцінювання наявної аутистичної симптоматики з використанням ADOS у дівчини встановлені порушення спілкування (7 балів); порушення соціальної взаємності (7 балів); порушення ігрової діяль-

ності та організації дозвілля (2 бали); стереотипні форми поведінки й обмежені інтереси (5 балів). За результатами напівструктурованого інтерв'ю з батьками (ADI-R) встановлені якісні порушення соціальної взаємності (18 балів), комунікації (20 балів), стереотипні форми поведінки (9 балів). Ознаки первазивного розвитку у дитини виявилися у віці до 36 місяців (5 балів).

Під час оцінювання когнітивного функціонування з використанням дитячого варіанта тесту Векслера загальний показник IQ = 71 (вербальний IQ = 70, невербальний IQ = 70), що відповідало пограничному рівню інтелекту (зі зниженою здатністю до навчання, без розумової відсталості).

Під час оцінювання за Vineland II розуміння зверненої мови у 7-річної дитини відповідало 4 рокам 6 місяцям, повсякденні індивідуальні навички були сформовані на 3 роки 2 місяця, домашні — на 4 роки 5 місяців, соціальні навички відповідали віку 3 роки 5 місяців. Міжособистісні відносини були сформовані на 3 роки 8 місяців, ігрова діяльність — 2 роки 9 місяців, проблемно-розв'язувальна поведінка — 2 роки 3 місяці.

З 7 років дитина почала відвідувати загальноосвітній заклад (інклюзивне навчання). В першому класі були сформовані навички адаптивної поведінки в класі, але навички читання, письма, лічби формувалися із затримкою.

У віці з 8 до 12 років у дівчини спостерігалися ознаки психічної дезінтеграції, посилювалися розлади поведінки (поступово втратила інтерес до будь-якої пізнавальної діяльності, ігрової діяльності, спостерігався регрес набутих за перший рік навчання передумов шкільних навичок, поведінка стала імпульсивною, припинився прогрес у розвитку мовленнєвих навичок, проявляла агресію щодо інших дітей).

З 12 років дитина втратила нічну автономність сечовипускання, у неї з'явилися та повільно посилювалися порушення регуляції постави, погіршилася дрібна моторика (сиділа і стояла скоцюрбившись, незграбно, скособочившись, піднімалася сходами приставним кроком, розучилася розстібати гудзики, шнурувати шнурки, потребувала допомоги матері, незграбно пила рідину з кухля, користувалася ложкою, проливала вміст на себе, потребувала зовнішньої стимуляції для цілеспрямованої рухової активності). Психічну дезінтеграцію дитини розглядали у структурі синдрому Фелана — МакДерміда.

У січні 2017 року лікар-психіатр дитячий за місцем проживання діагностував у підлітка дезінтегративний розлад дитячого віку (F84.3). Дівчина була чутливою до запахів їжі, не вживала їжу, яка мала відчутний запах, казала, що «їжа, руки матері, одяга матері смердять»). Полюбляла певні аромати, особливо косметичних та деяких миючих засобів; не харчувалася разом з іншими дітьми, членами родини, казала, що «від них смердить». Дотримувалася низки ритуалів і послідовностей, почала їсти винятково в ліжку, їжу брала руками, обнюхувала руки, ретельно їх мила, мацала зону геніталій, анального отвору, після чого обнюхувала пальці рук, подекуди робила це під час прийняття їжі. Порушився нічний сон, важко засинала, перед сном спостерігалися транзиторні розлади сприйняття, яких лякалася, кликала на допомогу.

З березня 2017 року у дівчини спостерігалася різке погіршення стану: стала дратівливою, імпульсивною, гіперактивною, відзначався регрес навичок самообслуговування, спостерігалася безсоння, епізоди психомоторного

збудження в нічні години, нетримання сечі та енкопрез, зорові та слухові обмани сприйняття. Отримувала терапію рисперидоном, арипіпразолом, яку відміняли протягом тижня після появи неприйнятних побічних дій (екстрапірамідних порушень, розладів ковтання, появи денного енурезу та енкопрезу).

У квітні-червні 2017 перед сном, при пробудженні вночі і вранці у дівчини були зафіксовані гіпермоторні епілептичні випадки у вигляді криків, бурхливих, хаотичних рухів тулубом, з катанням у ліжку, рухом ніг у вигляді педалювання. Цілком імовірно, що окремі пароксизмальні епізоди спостерігалися і раніше. У ДУ «НДІ педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (відділенні дитячої психоневрології) проводили диференціальну діагностику з парасомніями, конверсійними псевдоепілептичними нападами.

На ЕЕГ при функціональному навантаженні з гіпервентиляцією (вже на другій хвилині) з'являвся транзиторний фокус епілептиформної активності у ділянках задньолобних і центральних полів кори мозку у вигляді спалахів епілептиформних, білатерально синхронних хвиль з частотою 4—5 кол/с, а також розрядів епікомплексів «гостра хвиля — повільна хвиля» з максимальною амплітудою до 170—200 мкВ з явищами генералізації і залученням лімбічної системи мозку.

На підставі клінічної презентації в відділі психічних розладів дітей та підлітків ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» у підлітка було діагностовано кататонічні симптоми без повної картини кататонії (негативна оцінка за BFCRS, нормальний аналіз крові, зокрема на вміст м'язових ферментів) в структурі епілептичного психозу (епілептичного делірію).

Відповідно до встановленого діагнозу було розпочате лікування бензодіазепінами (гідазепамом 20 мг 3 рази на день, з поступовим збільшенням дози до 100 мг на добу). Після стабілізації дози бензодіазепіну гідазепам було замінено на клоназепам, розпочате лікування ламотригіном (з повільним титруванням дози лікарського засобу до 150 мг на добу). Протягом двох місяців пацієнтка відновила рухові здібності, нормальну поставу тіла, мовленнєві навички. Епілептичні пароксизми, порушення сну та випадки енкопрезу припинилися, зберігалось нічне нетримання сечі.

Позитивна динаміка психічного стану дівчини на терапії ламотригіном та клоназепамом зберігалася до листопада 2018 року. Наприкінці року посилюлися психомоторне та мовленнєве збудження, дратівливість, спостерігалися рудиментарні транзиторні зорові галюцинації. Посилилася вибірковість в харчуванні, з'явилися захисні ритуали, пов'язані з прийняттям їжі, були випадки блювання після годування у разі, коли батьки намагалися порушувати ригідні харчові уподобання та ритуали дівчини. У пацієнтки поступово зменшувалася маса тіла (втратила 6 кг за 6 місяців), індекс маси тіла (ІМТ) з 18,3 зменшився до 15,8. До терапії ламотригіном та клоназепамом була додана терапія оланзапіном (5—10 мг на добу), яка була відмінена через 10 днів у зв'язку з булімією та неприйнятною седацією, випадками енурезу та енкопрезу протягом дня. Терапія оланзапіном була замінена на терапію арипіпразолом (15—20 мг на добу). Протягом наступних 4 місяців спостерігалася редукція психотичних симптомів, дезорієнтування, припинилися епізоди психомоторного збудження, пацієнтка відновила масу тіла (ІМТ = 18,5). Беручи до уваги

погану переносимість терапії атипівними антипсихотиками та ризик формування залежності від бензодіазепінів, дівчину було переведено на монотерапію ламотригіном (150 мг на добу).

У березні 2020 року у дівчини розпочалася нова хвиля психічної дезінтеграції з втратою рухових та мовленнєвих навичок, з'явилися кататонічні симптоми, гебефренічна поведінка, гетероагресивність та безсоння. Терапію ламотригіном проводили і далі у дозі 150 мг на добу, терапія арипіпразолом (10 мг на добу) та клоназепамом (0,9 мг на добу) були відновлені. Через тиждень лікування спостерігалось рухове та мовленнєве збудження з руйнівною поведінкою, сплутаністю свідомості, що вимагало госпіталізації до психіатричного відділення.

Грунтуючись на клінічній схожості генетичного поліморфізму та клінічного перебігу у двох пацієнтів з 22q13.3 синдромом та гіпотезі щодо коморбідності РАС при синдромі Фелана — МакДерміда з атипівним біполярним розладом, лікування арипіпразолом проводили і далі у дозі 20 мг на добу, а замість ламотригіну призначені солі літію (карбонат літію) у дозі 900 мг на добу. Рівень літію в сироватці крові протягом 3 місяців лікування визначався в діапазоні 0,6—0,8 mEq/l (рекомендована концентрація — 0,6—1,2 mEq/l).

До лютого 2021 року дівчина поліпшила поведінкові симптоми, протягом 10 місяців терапії поступово відновила мовленнєві, рухові навички, пізнавальні та комунікаційні здібності.

Під час оцінювання в січні 2021 року загального клінічного враження за шкалою тяжкості CGI-S показник зменшився з 7 до 5, за шкалою поліпшення CGI-I — з 5 до 1. Під час оцінювання з використанням Vineland II рівень комунікативних навичок становив 48 місяців, повсякденних навичок — 68 місяців, соціалізації — 50 місяців.

Отже, проспективні дослідження двох пацієнтів з 22q13.3 синдромом протягом 10—12 років дали змогу описати при цьому варіанті генетичного поліморфізму психотичні епізоди з розладами свідомості та кататонічними симптомами.

Подібні розлади в підлітковому віці лікарі-психіатри часто трактують як шизофренічні. У нашому дослідженні у обох пацієнтів із розладами аутистичного спектра маніфестні психотичні розлади не виявили афінності до терапії амісульпридом, галоперидолом, кветіапіном, продемонстрували лише часткову терапевтичну відповідь на лікування арипіпразолом, що поставило під сумнів кваліфікацію психотичних симптомів у пацієнтів як ознаки дебюту шизофренії.

Часткову терапевтичну ефективність у досліджених пацієнтів під час двох госпіталізацій продемонструвала комбінована терапія арипіпразолом та бензодіазепінами (клоназепамом/гідазепамом), що може свідчити на користь деліріозної клінічної типології психотичних епізодів при 22q13.3 синдромі.

Антипсихотики (амісульприд, кветіапін, галоперидол) давали змогу контролювати агресивну поведінку та безсоння в описаних клінічних випадках, але їх застосування супроводжувалося посиленням кататонічної симптоматики. В одному з наведених клінічних випадків ми спостерігали посилення кататонічних симптомів під час оцінювання за BFCRS,

що супроводжувалося підвищенням рівнів креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази.

Бензодіазепіни зменшували симптоми кататонії при педіатричному делірії, асоційованому з 22q13.3 синдромом, але посилювали дезорієнтування, розгубленість та безсоння.

Значуща клінічна ефективність літію та ламотригіну в описаних пацієнтів відповідає гіпотезі, що мікроделеція гена SHANK3 може бути асоційована з біполярним розладом [2].

В літературі є обмежені відомості про можливу ефективність солей літію та комбінації арипіпразолу з клоназепамом при дезінтегративних психічних розладах зі сплутаністю свідомості (делірієм) та кататонічними симптомами у пацієнтів із синдромом Фелана — МакДерміда [3, 4].

У однієї з досліджених пацієнток спостерігалася коморбідність педіатричного делірія з кататонічними симптомами та лобною фокальною епілепсією. Обговорюючи перебіг психічних та неврологічних розладів та афінність розладів до терапії ламотригіном у цієї дівчини, ми також можемо припустити, що психотичний епізод у неї мав причинно-наслідковий зв'язок з епілептичним процесом, і отже психічна дезінтеграція з кататонічними симптомами може бути кваліфікована як епілептична психічна дезінтеграція. Сьогодні бракує даних для того, щоб розглядати випадок психічної дезінтеграції з делірієм, кататонічними проявами та епілептичними випадками при SHANK3 варіанті генетичного поліморфізму через призму епілептичних енцефалопатій.

Результати опублікованих у літературі досліджень свідчать, що пацієнти з PAC при SHANK3 можуть бути вразливішими, гірше переносити психотропні лікарські засоби, ніж інші пацієнти з первазивними розладами розвитку (розладами аутистичного спектра) [5]. Неефективність солей вальпроєвої кислоти та карбамазепіну при розладах, асоційованих зі SHANK3, може бути пояснена їх поганою переносимістю, неприйнятними побічними діями.

Відомості про авторів:

МАРЦЕНКОВСЬКИЙ Ігор Анатолійович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу*; <https://orcid.org/0000-0001-6584-3285>; e-mail: martenskovsky_urispda@ukr.net

МАРЦЕНКОВСЬКА Інна Іванівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу*; <https://orcid.org/0000-0002-6807-794X>; e-mail: inna.martenskovska@gmail.com

ЗДОРИК Ірина Федорівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу*; <https://orcid.org/0000-0002-1595-9295>; e-mail: ifzdoryk@gmail.com

МАКАРЕНКО Ганна В'ячеславівна, аспірантка*; <https://orcid.org/0000-0003-4698-0289>; e-mail: annamakarenko1404@gmail.com

СКРИПНИК Тетяна Олексіївна, аспірантка*; <https://orcid.org/0000-0002-4290-5495>; e-mail: tatynaskrypnyk07@gmail.com

* — відділу психічних розладів дітей та підлітків Державної установи «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Підсумовуючи обговорення клінічних випадків, можемо зазначити, що солі літію були ефективні під час лікування гострих психотичних розладів у осіб із синдромом Фелана — МакДерміда (мікроделецією гена SHANK3), але погано переносилися у разі тривалого застосування на етапі дозрівання ремісії.

Солі літію та ламотригін можуть бути рекомендовані для лікування поліморбідних психічних розладів у пацієнтів з PAC при 22q13.3 синдромі.

У разі поганої переносимості солей літію слід розглянути можливість застосування для лікування поліморбідних психічних розладів зі сплутаною свідомістю та кататонічними симптомами при PAC комбінацію ламотригіну та арипіпразолу.

Список літератури

1. Degenhardt F. Copy number variants in psychiatric disorders: Chapter 28. In: Personalized Psychiatry. Academic Press, 2020. P. 357—362. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813176-3.00028-6>.

2. Verhoeven W. M. A., Egger J. I. M., de Leeuw N. A longitudinal perspective on the pharmacotherapy of 24 adult patients with Phelan McDermid syndrome // *European journal of medical genetics*. 2020. Vol. 63, issue 3. P. 103751. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103751>

3. Lithium as a rescue therapy for regression and catatonia features in two SHANK3 patients with autism spectrum disorder / S. Serret, S. Thümmel, E. Dor [et al.] // *BMC psychiatry*. 2015. Vol. 15. Article number 107. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0490-1>.

4. Phelan-McDermid syndrome due to SHANK3 mutation in an intellectually disabled adult male: successful treatment with lithium / J. Egger, W. Verhoeven, R. Groenendijk-Reijenga [et al.] // *BMJ case reports*. 2017. bcr2017220778. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220778>.

5. Neuropsychopathology in 7 Patients with the 22q13 Deletion Syndrome: Presence of Bipolar Disorder and Progressive Loss of Skills / A. Denayer, H. Van Esch, T. De Ravel [et al.] // *Molecular syndromology*. 2012. Vol. 3, issue 1. P. 14—20. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339119>.

Надійшла до редакції 15.04.2021

Information about the authors:

MARTSENKOVSKY Igor, MD, PhD, Research Associate Professor, Head of the Department**; <https://orcid.org/0000-0001-6584-3285>; e-mail: martenskovsky_urispda@ukr.net

MARTSENKOVSKA Inna, MD, PhD, Leading Researcher of the Department**; <https://orcid.org/0000-0002-6807-794X>; e-mail: martenskovsky_urispda@ukr.net

ZDORYK Iryna, MD, PhD, Research Associate Professor, Senior Researcher of the Department**; <https://orcid.org/0000-0002-1595-9295>; e-mail: ifzdoryk@gmail.com

MAKARENKO Hanna, Postgraduate student**; <https://orcid.org/0000-0003-4698-0289>; e-mail: annamakarenko1404@gmail.com

SKRYPNYK Tetiana, Postgraduate student**; <https://orcid.org/0000-0002-4290-5495>; e-mail: tatynaskrypnyk07@gmail.com

** — Department of Mental Disorders of Child and Adolescent Psychiatry of the State Institution "Research Institute of Psychiatry Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine