

Л. Б. Чудакова  
ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО ДЕТСКОГО АУТИЗМА

Л. Б. Чудакова  
ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ РАНЬОГО ДИТЯЧОГО АУТИЗМУ У ДІТЕЙ

L.B. Chudakova  
TACTICS OF TREATMENT OF INFANTILE AUTISM IN CHILDREN

Рассмотрена проблема раннего детского аутизма. Описан комплекс «возрастных» симптомов, сопутствующих специфической симптоматике (РДА), которые требуют медикаментозного лечения. Представлена и проанализирована собственная клиническая оценка эффективности Левецитама у больных с ранним детским аутизмом. Сделан вывод об эффективности и безопасности препарата «Левецитам» у детей с данной патологией.

**Ключевые слова:** ранний детский аутизм, лечение, антиконвульсанты, «Левецитам»

Розглянуто проблему раннього дитячого аутизму (РДА). Описано комплекс «вікових» симптомів, супутніх специфічній симптоматиці РДА, які вимагають медикаментозного лікування. Подано і проаналізовано власну клінічну оцінку ефективності Левецитама у хворих з раннім дитячим аутизмом. Зроблено висновки про ефективність і безпеку препарату «Левецитам» у дітей з даною патологією.

**Ключові слова:** ранній дитячий аутизм, лікування, антиконвульсанти, «Левецитам»

The problem of infantile autism. The complex of "age" symptoms associated specific symptoms ICA that require medical treatment. Presented and analyzed in the clinical evaluation of the effectiveness of its own "Levetiracetam" in patients with infantile autism. The conclusion about the efficacy and safety "Levetiracetam" in children with this pathology.

**Keywords:** early infantile autism, treatment, anticonvulsants, "Levetiracetam"

Проблема медикаментозной терапии раннего детского аутизма (РДА) имеет свой исторический путь, связанный как с эволюцией взглядов на эту патологию, динамикой отношений к ее лечению, так и с традициями медицины, прежде всего детской психиатрии в разных странах. В 2010 г. был разработан клинический протокол «Надання медичної допомоги дітям із розладами загального розвитку», утвержденный Приказом МЗ Украины № 108 от 15.02.2010. Данный документ значительно облегчил работу детских психиатров, а также диагностику РДА у детей, а вот при выборе лечения трудности по-прежнему имеются.

При детском аутизме медикаментозная терапия облегчает психолого-педагогическую коррекцию, способствует снятию продуктивной болезненной симптоматики (тревоги, страхов, психомоторного возбуждения, навязчивых явлений), а также поднимает общий и психический тонус. Лекарственная «подушка» делает ребенка, больного аутизмом, более доступным к психотерапии, воспитанию и обучению. Объединение биологической и социальной коррекции способствует их взаимному потенцированию. С точки зрения основной цели — реконструкции психического развития, возможности адекватного воспитания и обучения — главной задачей медикаментозного лечения детей с аутизмом является стимуляция энергетического потенциала и снятие сенсоаффективной гиперестезии. Это осуществляется комплексом нейролептиков, антиконвульсантов и транквилизаторов.

Важным фактором является роль «почвы», или «фона», на котором развивается РДА. Прежде всего, речь идет об органической недостаточности центральной нервной системы. Часто в самом начале лечения нейролептиками (даже оригинальным рисперидоном в малых дозах) наблюдаются выраженные побочные эффекты, например экстрапирамидные. Очевидно, здесь имеет место суммирование органически обусловленных побочных действий препарата с вероятной (судя по особенностям моторной сферы) экстрапирамидной

недостаточностью, свойственной самому РДА. Поэтому обязательными остаются методы аппаратной диагностики: электроэнцефалограмма (ЭЭГ), эхоэнцефалограмма, электрокардиограмма.

Фактор «почвы» касается и соматических особенностей аутистического ребенка. Ряд признаков позволяет предположить, что раннему детскому аутизму присущ свой соматический облик в плане как конституциональных физиологических особенностей, так и врожденной склонности к недостаточности ряда систем. Значительная часть аутичных детей имеют астеническое телосложение, бледность кожных покровов, пониженный тургор мышц и кожи, общую гипотрофичность. Многим свойственна склонность к аллергическим реакциям, в том числе лекарственным. Нередка общая задержка в физическом развитии. Слабость и извращенность аппетита, парадоксальные реакции на определенные медикаменты, «необъяснимые» желудочно-кишечные расстройства и другие симптомы достаточно часто позволяют заподозрить ферментативную недостаточность неясного характера и происхождения. Это требует не только повышенной осторожности в выборе психотропных средств, но и поисков в каждом отдельном случае адекватной симптоматической терапии ферментосодержащими, антигистаминными препаратами, а также поддерживающего общеукрепляющего лечения.

При гипотрофии и общей задержке физического развития во избежание передозировки следует также помнить об ориентации дозы препарата не на календарный возраст, а на фактический вес ребенка.

Согласно теории амигдалярного киндлинга, у лиц с резидуально-органической патологией при длительном воздействии неспецифических социально-стрессовых, экзогенно-органических астенизирующих факторов происходит избыточная стимуляция лимбической системы с истощением энергетического потенциала ГАМК-ергических нейронов и формированием либо ирритативно-пароксизмального, либо эпилептиформного очага. Это можно корректировать, назначая тимоизолептические и противосудорожные препараты (ПЭП) (Бикшаева, 2003).

В літературі існують дані про застосування різних ПЕП (карбамазепіна, ламотриджіна, вальпроєвої кислоти, топірамата, леветирецетама) у дітей з аутизмом. Зазвичай їх використовують у комбінації з атипичними антипсихотиками 2-го покоління, зокрема з респеридоном. Назначаючи ПЕП у поєднанні з респеридоном, необхідно враховувати наступні моменти.

Карбамазепіни є досить потужними індукторами ферментів печінки. Відомо, що карбамазепін знижує концентрацію респеридону і його активного метаболіта в плазмі крові (Besag, Berry, 2006). Якщо до респеридону додати карбамазепін, при тривалому спільному застосуванні препаратів концентрація респеридону зменшується, причому іноді досить суттєво. Цей факт необхідно враховувати при титруванні доз респеридону.

Що стосується топірамата, в літературі описано ефективність поєднаного застосування респеридону і топірамата у дітей з аутизмом. Rezaei et al. провели 8-тижневий дослідження, включивши 40 дітей у віці 4—12 років. Пацієнти були рандомізовані на групи, одна з яких отримувала комбінацію топірамата і респеридону в дозах 100—200 і 2—3 мг/сут відповідно, друга — респеридону і плацебо. Результати лікування оцінювали за зміною початкових показників п'яти загальноприйнятих субшкал за шкалою аберантного поведіння (ABC). В кінці дослідження у пацієнтів, що отримували топірамат і респеридон, відзначено статистично достовірне зменшення балів по субшкалі ABC-1 на 9,25 бала порівняно з початковим рівнем, а у дітей при застосуванні респеридону і плацебо показники знизилися на 1,5 бала. Статистично достовірні відмінності на користь комбінації респеридону і топірамата були відзначені за іншими субшкалами ABC — стереотипного поведіння і гіперактивності/некомплаєнтності (Rezaei et al., 2010).

Деякі зарубіжні дослідники вказують на ефективність інших протисудорожних препаратів, зокрема леветирецетама, в терапії симптомів аутизму.

Так у дослідженні, проведеному Rugino et al., оцінювали вплив леветирецетама на такі симптоми аутизму, як гіперактивність, імпульсивність, емоційна нестабільність і агресивність. В дослідженні тривалістю 4 тижні було включено 10 дітей у віці 4—10 років. Ефективність терапії в стосовно симптомів аутизму оцінювали за загальноприйнятими шкалами. Згідно отриманих результатів,

застосування леветирецетама призводило до статистично значущого покращення показників шкал порівняно з початковим рівнем. Відзначено покращення в стосовно дефіциту уваги, гіперактивності і імпульсивності, визначених за шкалою уваги опитувальника Ахенбаха, оціночної шкалою Коннера і шкалою індексу розладу дефіциту уваги і гіперактивності. Спостерігалася також стабілізація настрою за шкалами глобального індексу емоційної лабільності Коннера і глобального індексу Коннера. Крім того, відзначалося покращення за шкалою агресії опитувальника Ахенбаха у дітей, безуспішно лікуваних аутизмом респеридоном, карбамазепином і дезипраміном. Авторами, однак, попереджають, що при призначенні леветирецетама не слід скасовувати передшляхує терапію (Rugino, Samsoc, 2002).

Враховуючи особливу роль епілептичної дисфункції мозку в розвитку аутизму, леветирецетам може з успіхом використовуватися у цій категорії важких (Зенков, 2006). Крім того, позитивний ефект леветирецетама в стосовно когнітивних і, зокрема, мовних функцій робить його препаратом вибору у пацієнтів з труднощами навчання, затримкою розвитку, порушеннями мови, психічними розладами, при лікуванні яких відзначається покращення настрою, уваги, мовних функцій, сну, апетиту, ясності свідомості, поведінки, зникає психотична симптоматика (Jain et al., 2000; Bell et al., 2003; Tan et al., 2004; Khalafalla et al., 2005).

Леветирецетам за своєю хімічною структурою є аналогом пірацетама. Він не викликає негативного впливу на когнітивні функції, а в ряді випадків йому притаманний стимулюючий ефект. Відмінно від деяких інших ПЕП, леветирецетам не впливає на концентрацію інших препаратів, тому додавання до нього лікарських засобів не викликає клінічно значущих коливань їх концентрації в плазмі крові. Ця позитивна характеристика леветирецетама пов'язана з тим, що його метаболізм не залежить від печеночного цитохрому P450, крім того, препарат не стимулює мітосомальні ферменти печінки. Відомо, що леветирецетам не викликає впливу на концентрацію респеридону — основного засобу для лікування аутизму у дітей. Враховуючи дані про ефективність леветирецетама при деяких симптомах РДА (таблиця), було поставлено завдання оцінити клінічну ефективність спільного застосування респеридону і леветирецетама у дітей з РДА.

**Лікарські засоби для лікування провідних симптомів раннього дитячого аутизму**

Симптоми	Тактика			
	леветирецетам	сертралин	респеридон	карбамазепін
Соматовегетативна недостатність	+			
Симптом тождества, неафективності, імпульсивність	+			
Стереотипні ігри	+		+	
Розлади експресивної мови			+	
Афективні прояви	+		+	
Патологічні фантазії			+	
Психопатоподібні прояви			+	+
Нейролептична депресія	+	+		

В Днепропетровской клинической психиатрической больнице в детском отделении лечение рисперидоном в сочетании с леветирацетамом (левицитам, ООО «Фарма Старт») прошли 17 детей с аутизмом в возрасте от 4 до 10 лет. Обязательным условием назначения препаратов, как раствора рисперидона, так и леветирацетама, было предоставление письменного информированного согласия родителей ребенка на каждый препарат.

Рекомендуемый режим дозирования леветирацетама и титрования его доз у детей несколько отличается от такового у взрослых. Так, если ребенок весит от 20 до 40 кг, то одномоментно назначают по 250 мг леветирацетама два раза в сутки, затем в течение 3—4-й недели — по 500 мг дважды в сутки и если необходимо — далее по 750 мг два раза в сутки. Уже на первой терапевтической дозе 500 мг/сут часто имеет место клинический эффект в виде уменьшения соматовегетативной недостаточности, аффективных проявлений, улучшения настроения при нейролептической депрессии, то есть стартовая доза препарата может оказаться терапевтической.

Рисперидон назначали в дозах 0,5—1,5 мг/сут у детей до 6 лет и 1,0—2,5 мг/сут — у детей старше 6 лет.

Ниже приводится описание двух клинических случаев совместного применения рисперидона и леветирацетама у детей с РДА.

**Клинический случай 1.** Пациент А., 2006 г. р., мужского пола. Наследственную отягощенность психическими расстройствами родители отрицали. Мать — с высшим педагогическим образованием, по характеру активная, деятельная. Отец — специалист по компьютерному программному обеспечению, необщительный. Старший брат пациента в раннем детстве испытывал страхи, которые впоследствии редуцировались. Беременность у матери и перинатальный период мальчика протекали благополучно, родился доношенным, с весом 3400 г, закричал сразу, состояние по шкале Апгар оценено в 9—10 баллов. В период новорожденности патологических состояний не отмечено. На грудном вскармливании находился до года. В развитии от сверстников не отставал.

К двум годам мать заметила, что сын пользуется речью для общения только с ней и старшим братом. Наряду с избирательностью в общении появились такие симптомы, как нарушение сна, избирательность в еде. Ребенок был отдан в детский сад, где воспитателей также насторожило отсутствие вербального контакта с ними и с другими детьми при сохранности невербальных средств коммуникативной деятельности (жесты, мимика, поза, игровое поведение) и реакции на них. Мать прилагала все усилия к социализации ребенка, уделяла ему достаточно времени для воспитания и развития, однако настоятельные уверения воспитателей «он не такой, как все» заставили ее обратиться к детскому психиатру. Занятия с частным психологом также не дали эффекта, мальчик выполнял все задания правильно, но общение проходило на невербальном уровне.

К пяти годам ребенок освоил чтение, счет и письмо. В шесть лет мальчик прошел психотерапевтический курс стационарного лечения, где применялась методика психофизиологического (тактильного) воздействия — без эффекта. Затем был госпитализирован в детское отделение Днепропетровской областной психиатрической больницы, где находился вместе с мамой. При поступлении: охотно выполнял невербальные инструкции. Зрительный контакт устанавливал на короткое время. Эмоциональные реакции слабо дифференцированы. Соматический и неврологический статусы без особенностей. Клинические лабораторные анализы — без патологических изменений. По результатам психологического обследования, показатели невербального интеллекта — 86. По шкале РДА — 34 балла (средняя степень

аутизации). На энцефалограмме — повышение интенсивности волн медленных диапазонов в лобных отделах. В отделении быстро адаптировался к режиму и детскому коллективу. Выполнял все инструкции медперсонала, но речью при этом не пользовался, поведение носило строго стереотипный характер и не менялось. Учитывая данные клинического и психолого-патологического обследования, состояние было расценено как высокофункциональный аутизм.

Согласно клиническим протоколам лечения аутизма, пациенту был назначен рисперидон в растворе для питья в дозе 0,5 мг/сут. Из немедикаментозных методов лечения проводился тренинг коммуникативных навыков, эмоций и социальных навыков. На третьей неделе терапии в состоянии мальчика начала проявляться положительная динамика — появились эмоциональные реакции, соответствующие ситуациям. Спустя один месяц лечения рисперидоном пациент начал разговаривать и описывать окружающее во время прогулок по городу с матерью, в общественном транспорте обращался к пассажирам, на улице — к прохожим. Однако соматовегетативная недостаточность сохранялась, в связи с чем был назначен леветирацетам в дозе 500 мг/сут. Через два месяца лечения у ребенка нормализовался сон, улучшился аппетит. Спустя четыре месяца после начала терапии мальчик пошел в первый класс. В школе пел на линейке и общался с учителем. С программой обучения справлялся отлично, замечаний преподавателей о каких-либо «проблемах в общении» не было.

**Клинический случай 2.** Пациент Е., 2005 г. р., женского пола, от первой беременности, первых родов. Беременность протекала на фоне токсикоза в 1-й половине и угрозы прерывания в сроке трех месяцев. Роды срочные, вес при рождении — 3500 г, оценка по шкале Апгар — 8—9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Раннее развитие: 3 месяца — держит голову, 7 месяцев — сидит, 1 год — ходит, первые слова — до года. Затем ребенок замолчал, в 3 года появлялись целые предложения, оставленные во времени, иногда речь была в виде фонограмм, ребенок постоянно бегал по кругу, гипердинамичен, в речи отмечены эхолалии. Навыки самообслуживания привиты частично, опрятности — в полном объеме.

В 2008 г. при первом обращении к психиатру девочку обследовали в детском отделении ДКПБ, был поставлен диагноз «детский аутизм». Клинические лабораторные анализы — без патологических изменений. По результатам психологического обследования, показатели невербального интеллекта — 76. По шкале РДА — 43 балла (тяжелая степень аутизации). Отмечены умеренные изменения ЭЭГ с преобладанием островолновой активности, признаки ирритации нейронов.

Лечение начиналось с монотерапии раствором рисперидона. Титрование рисперидона проводилось согласно клиническим протоколам, до дозы 1,5 мг/сут.

На фоне проводимого лечения и психолого-педагогической реабилитации ребенок обучался во вспомогательной школе, в течение 5 дней находился в интернате. Осенью 2012 г. появились раздражительность, расстройства аппетита с его снижением и особой избирательностью, отсутствие чувства голода, которые не поддавались лечению рисперидоном. Был назначен леветирацетам в дозе 20 мг/кг/сут, разделенной на два приема, под контролем клинической и ЭЭГ-картины. Совместный прием рисперидона и леветирацетама в течение трех месяцев привел к нормализации сна и аппетита. При нейропсихологическом обследовании отмечено улучшение внимания, произвольной регуляции поведения и настроения, уменьшение раздражительности, вялости, утомляемости, повышение подвижности и активности. Описанные изменения создали предпосылки для психологической коррекции изолированных нарушений высших психических функций и улучшения школьной успеваемости. Ребенок окончил 3 класса, перешел в 4-й.

Наш собственный опыт работы детским психиатром показал, что достаточно крупной терапевтической мишенью является комплекс «возрастных» симптомов, сопутствующих специфической симптоматике РДА, которые требуют различных подходов к назначению медикаментозного лечения. Тактика ведения таких пациентов может быть следующей.

1) У детей первых трех лет жизни неспецифические проявления аутизма связаны с соматовегетативной недостаточностью: отмечаются нарушения сна в виде сокращения продолжительности и уменьшения его глубины, прерывистости, затрудненного засыпания, стойкие расстройства аппетита с его снижением и особой избирательностью, отсутствие чувства голода, общее беспокойство и беспричинный плач (Башина, 1974). В этом случае возможно назначение леветирацетам в дозе 250 мг дважды в сутки с последующим увеличением до 500 мг два раза в сутки на 3—4-й неделе терапии.

2) В раннем возрасте дети часто бывают равнодушными к близким, не дают адекватной эмоциональной реакции на их появление и уход. Стойкий симптом тождества, страх новизны, достигающий значительной интенсивности, можно считать проявлением болезненно обостренного инстинкта самосохранения (Ковалев, 1979). В данном случае возможно сочетание леветирацетам с антидепрессантами, в частности с сертралином в дозе 25—30 мг/сут.

3) Однообразное поведение, когда дети с расстройствами спектра аутизма могут часами совершать одни и те же действия (стереотипные игры), интерес к предметам, не имеющим обычно игрового назначения, являются выражением особой одержимости. Все это можно рассматривать как эволютивный рудимент сверхценных образований. Медикаментозная терапия проводится раствором рисперидона в дозах 0,5—1,5 мг/сут у детей до 6 лет и 1,0—2,5 мг/сут у детей после 6 лет.

4) У детей с аутизмом отмечаются нарушения формирования экспрессивной речи и главным образом — недостаточность коммуникативной функции речи. Дети редко активно обращаются с вопросами, часто не отвечают на обращенные к ним вопросы или дают односложные ответы. В то же время могут иметь место достаточно развитая «автономная речь», разговор с самим собой, отставленное дословное воспроизведение ранее услышанного в виде фонограммы (Nissen, 1974). Тактика лечения состоит в назначении рисперидона в виде раствора в дозах 0,5—1,5 мг/сут у детей до 6 лет и 1—2,5 мг/сут у детей после 6 лет (согласно клиническому протоколу лечения аутизма).

5) Аффективные проявления у детей раннего и дошкольного возраста бедны, однообразны, своеобразным эквивалентом положительных аффективных переживаний могут быть стереотипные движения (подпрыгивания, потряхивания кистями рук и др.). Двигательные стереотипии расцениваются как патологические образования и подлежат терапевтическому снятию. Их медикаментозная ликвидация целесообразна тогда, когда они достигают уровня насильственности, тяжелой одержимости, препятствуют целенаправленной деятельности и осуществлению коррекции. Тактика лечения — комбинированная терапия рисперидоном и леветирацетамом в дозах, описанных выше.

6) Через фавулу патологических фантазий психологу и педагогу облегчается вход в эмоциональный контакт с ребенком, в совместную деятельность, прежде всего, игру. В дальнейшем направленное специалистом видоизменение сюжета такой фантазии поможет ему

постепенно «развернуть» интересы ребенка на окружающий его мир. Если работа психолога и педагога не дают результатов, подключают медикаментозную терапию. Назначается рисперидон в растворе согласно клиническому протоколу лечения аутизма.

7) При психопатоподобных проявлениях, агрессивных высказываниях и действиях, аутоагрессии показаны нейролептические препараты. Однако нередко агрессия ребенка с аутизмом обусловлена психогенно, как реакция на обиду, ущемление, как попытка самоутверждения в ответ на чувство собственной неполноценности. Назначение нейролептиков в этом случае малоэффективно. Более результативным является комбинированное лечение — назначение карбамазепина с рисперидоном. Доза рисперидона составляет 0,5—1,5 мг/сут, а карбамазепина — 20—60 мг/сут, повысить которую следует на 20—60 мг через день, поддерживающая доза — 10—20 мг/кг массы тела в сутки.

8) Под дистимическими расстройствами настроения, трактуемыми как следствие соматической астении, нередко маскируется депрессия, развивающаяся в процессе лечения нейролептиками. Тактика лечения — совместное применение леветирацетам с антидепрессантами (сертралин) в дозах 250—500 мг два раза в сутки и 25—30 мг/сут соответственно.

В детском возрасте очень незначительна разница не только между дозами, вызывающими терапевтический и угнетающий эффект, но и токсическими. Поэтому необходимы осторожность и терпение при наращивании доз, лечение всегда целесообразно начинать с минимальных доз.

Нередко соматические особенности аутичного ребенка оправданно сужают круг применяемых медикаментов. Неблагополучие соматоневрологической почвы повышает вероятность побочных эффектов и осложнений психотропных препаратов, суммирует их неблагоприятные действия. Поэтому при одновременном применении таких средств следует предельно внимательно наблюдать за ребенком.

Таким образом, антиконвульсанты, в частности леветирацетам, могут рассматриваться как средства для дополнительной терапии лечения РДА в комбинации с атипичными антипсихотиками, например с рисперидоном, у определенной группы пациентов с органической недостаточностью центральной нервной системы. Чрезвычайно значимыми для практического врача являются два аспекта леветирацетам при лечении детей, страдающих аутизмом: он не нарушает функции печени и не оказывает негативного влияния на когнитивные функции пациентов (в частности, на память и внимание).

Все сказанное выше делает особенно актуальной задачу индивидуализации терапии при РДА, а также свидетельствует о частой неприемлемости стандартных схем и методов лечения. Лабильность психосоматического статуса ребенка с аутизмом, потребность в частых коррективных терапии указывают на необходимость повышения требований к динамике наблюдений за такими детьми.

*Надійшла до редакції 05.08.2014 р.*

**ЧУДАКОВА Людмила Бориславовна**, кандидат медицинских наук, врач Коммунального учреждения «Днепропетровская областная клиническая психиатрическая больница», г. Днепропетровск; e-mail: borislav-123@mail.ru

**CHUDAKOVA Liudmyla Boryslavivna**, MD, PhD, Physician of Public health institutions' "Dnipropetrovs'k Regional Clinical Psychiatric Hospital", Dnipropetrovs'k; e-mail: borislav-123@mail.ru