DOI 10.34883/PI.2021.12.4.010
УДК 616.43-008.6-053.2.-06:616.45-008.64

Марценковский И.А., Марценковская И.И., Макаренко А.В., Скрыпник Т.А.
Институт психиатрии, судебно-психиатрической экспертизы и мониторинга наркотиков
Министерства здравоохранения Украины, Киев, Украина

Martsenkovsky I., Martsenkovska I., Makarenko H., Skrypnyk T.
Institute Psychiatry, Forensic Psychiatric Examination and Drug Monitoring of the Ministry
of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Фармакологическое лечение полиморбидных расстройств психики и поведения у детей и подростков с расстройствами аутистического спектра (РАС) с определенными вариантами генетического полиморфизма

Pharmacological Treatment of Polymorbid Mental and Behavioral Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders with Certain Variants of Genetic Polymorphism

Резюме

Введение. Поиск генетических биомаркеров фенотипов расстройств аутистического спектра (РАС) и чувствительности к психофармакотерапии остается нерешенной проблемой психиатрии.

Цель исследования. Проанализировать клинический полиморфизм РАС, изучить варианты генетического полиморфизма, повышающие риск манифестации коморбидных психических расстройств, и оценить их чувствительность к психофармакотерапии.

Материалы и методы. Были скринированы и генотипированы 400 детей с РАС в возрасте $47,3 \pm 21,8$ месяца. Генетический полиморфизм исследовали методом хромосомного микроматричного анализа на микрочипах Illumina HumanNap. У 5 детей диагностированы 1q21.1, 15q13.3, 15q24, 2q24.3, 2p16.3, 16p11.2, 7q31.32, 22q13.3, 17p13, 4q35, NEXMIF энцефалопатии развития (выборка I), у 38 – полиморфизм генов рецепторов серотонина и дофамина (выборка II). У 337 детей с РАС не выявлены варианты генетического полиморфизма, ассоциированные с РАС и другими расстройствами психики (выборка III). Все рекрутированные дети каждые шесть месяцев проходили клинический скрининг. Пациенты с РАС и коморбидными расстройствами получали один из вариантов рандомизированной фармакотерапии. Респондерами к терапии считали лиц с редукцией баллов по ABC-2, BPRS, YCTSS более чем на 2 SD.

Результаты и обсуждение. Исследование завершили 211 пациентов в возрасте $168,9 \pm 21,3$ месяца, проанализировано 225 эпизодов расстройств. У 25 пациентов с энцефалопатиями развития описаны 45 эпизодов с психотическими симптомами, у 6 детей с 22q13.3, 1q21.1, 15q13.3, 2p16.3, 4q35, NEXMIF синдромами – делирий, у 19 – полиморфное психотическое расстройство. Респондерами к терапии солями лития и ламотригином были 2 пациента с микроделецией

гена SHANK3, к терапии аripипразолом и/или бензодиазепинами – пациенты с делирием. У детей выборки II зарегистрировано 43 эпизода расстройств, у детей выборки III – 137 эпизодов расстройств, в том числе 33 и 77 – с отдельными психотическими симптомами, 4 и 8 – с полиморфными психотическими расстройствами, 2 и 8 – с биполярными расстройствами, 4 и 3 – с шизофренией. Гуанфацин, аripипразол, рисперидон, атомоксетин, метилфенидат, ламотригин и флуоксетин были эффективными при некоторых фенотипах РАС. Получены новые доказательства эффективности дополнительной терапии солями вальпроевой кислоты, ламотригином при отсутствии терапевтического ответа на лечение антипсихотиками.

Выводы. Проспективные исследования продемонстрировали связь клинического и генетического полиморфизма при РАС. Типичные и редкие генетические мутации, действуя аддитивно, могут повышать риск коморбидных психических расстройств и низкой чувствительности к лекарственным средствам. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения полученных данных.

Ключевые слова: РАС, генетический и клинический полиморфизм, онтогенетические энцефалопатии, психофармакотерапия.

Abstract

Introduction. The search for genetic biomarkers of ASD phenotypes and its sensitivity to psychopharmacotherapy remains an unresolved problem in psychiatry.

Purpose. To analyze the clinical polymorphism of the ASD. To study the variants of genetic polymorphism that increase the risk of manifestation of comorbid mental disorders and to assess their sensitivity to psychopharmacotherapy.

Materials and methods. 400 children with ASD at the age of 47.3 ± 21.8 months were screened and genotyped. Genetic polymorphism was investigated by chromosomal microarray analysis on Illumina HumanHap microarrays. 25 children were diagnosed with 1q21.1, 15q13.3, 15q24, 2q24.3, 2p16.3, 16p11.2, 7q31.32, 22q13.3, 17p13, 4q35, NEXMIF developmental encephalopathies (sample I), 38 – with polymorphism genes for serotonin and dopamine receptors (sample II). In 337 children with ASD, no variants of genetic polymorphism associated with ASD and other mental disorders were identified (sample III). All recruited children underwent clinical screening every six months. Patients with ASD and comorbid disorders received one of the variants of randomized pharmacotherapy. Individuals with a reduction in ABC-2, BPRS, YCTSS scores by more than 2SD were considered responders to therapy.

Results and discussion. The study was completed by 211 patients aged 168.9 ± 21.3 months. Overall 225 episodes of disorders were analyzed. In 25 patients with developmental encephalopathies, there were described 45 episodes with psychotic symptoms, including 6 children with 22q13.3, 1q21.1, 15q13.3, 2p16.3, 4q35, NEXMIF syndromes – delirium, and 19 children with polymorphic psychotic disorder. Responders to therapy with lithium salts and lamotrigine were 2 patients with microdeletion of the SHANK3 gene; patients with delirium responded to aripiprazole and/or benzodiazepines. In samples II and III, there were registered 43 and 137 episodes of disorders respectively, including 33 and 77 – with individual psychotic symptoms, 4 and 8 – with polymorphic psychotic symptoms, 2 and 8 – with bipolar disorders, 4 and 3 – with schizophrenia. Guanfacine, aripiprazole, risperidone, atomoxetine, methylphenidate, lamotrigine, and fluoxetine have been effective in several phenotypes of ASD. New evidence has been obtained for the effectiveness of adjunctive therapy with valproic acid salts and lamotrigine in the absence of a therapeutic response to antipsychotic treatment.

Conclusion. Prospective studies have demonstrated the relationship between clinical and genetic polymorphism in ASD. Typical and rare genetic mutations, acting in an additive manner, can increase the risk of manifestation of comorbid psychiatric disorders and low drug sensitivity. Further research is needed to clarify the obtained data.

Keywords: ASD, genetic and clinical polymorphism, ontogenetic encephalopathies, psychopharmacotherapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Отсутствуют рекомендации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) по фармакологическому лечению основных симптомов расстройств аутистического спектра (РАС). Тем не менее психотропные (ПЛС) и нейротропные (НЛС) лекарственные средства в реальной клинической практике применяются довольно часто. Основанием для фармакотерапии при РАС, как правило, выступают коморбидные (депрессивные, тревожные, обсессивные, тикозные, дефицита внимания/гиперактивности (РДВГ)) психические расстройства.

Частота применения ПЛС при РАС, согласно опубликованному в 2016 году систематическому обзору литературы Департамента исследований медицинских услуг в Университете Карла фон Осецкого (Ольденбург, Германия) и медицинского факультета Марбургского университета Филиппа (Марбург, Германия), варьирует от 2,7% до 80,0%. В педиатрической когорте ПЛС получали в среднем 45,7% пациентов, среди взрослых – 41,9% пациентов с РАС. Полипрагмазия (одновременное назначение нескольких ПЛС) наблюдалась у 5,4–54% (в среднем у 23,0%) пациентов. Чаще использовались антипсихотики, несколько реже ПЛС, рекомендованные при РДВГ, и антидепрессанты. У пациентов с РАС старшего возраста ПЛС применяются чаще, чаще имела место полипрагмазия [1].

Назначение ПЛС в возрасте до 5 лет большинство экспертов в сфере менеджмента РАС считают необоснованным. В Украине и РФ к числу наиболее часто применяемых при РАС лекарственных средств относят атипичные антипсихотические, противоэпилептические, ноотропные и нейрометаболические препараты. Применение этих ПЛС при РАС не опирается на результаты плацебо-контролируемых исследований [2, 3].

Консенсус Британской ассоциации психофармакологии [4] не рекомендует рутинное фармакологическое лечение основных симптомов РАС, тем не менее признается, что у детей мелатонин может быть полезным для лечения расстройств сна, атипичные антипсихотики с 6-летнего возраста – для лечения раздражительности, агрессии и аутоагрессии, метилфенидат, атомоксетин и альфа-агонисты могут быть рекомендованы более чем половине пациентов при коморбидности РАС с РДВГ.

Подобные рекомендации по использованию ВЛС при РАС были сделаны авторами аналитического обзора литературы, опубликованного в 2018 году в журнале «Международный обзор психиатрии» [5]. Согласно рекомендациям Американской психиатрической ассоциации, для терапии РАС с симптомами РДВГ рекомендованы альфа-2-адренергические агонисты (гуанфацин, клонидин). В рекомендациях указывается, что дети с РАС хорошо реагируют на ЛС, рекомендуемые при РДВГ, но их эффективность ниже, а уровень побочных эффектов выше, чем у нормотипичных детей с РДВГ [6]. Доказательства эффективности использования фармакологического лечения основных симптомов РАС у взрослых ограничены, а рекомендации, как правило, основаны на экстраполяциях исследований у детей и пациентов с другими расстройствами психики.

В ряде плацебо-контролируемых исследований изучалось влияние ПЛС на ограниченные и повторяющиеся расстройства поведения

(ОПРП) у пациентов с РАС. В опубликованном в 2020 году метаанализе были учтены результаты 64 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 3499 пациентов с РАС [7]. Антипсихотики продемонстрировали высокую по сравнению с плацебо терапевтическую эффективность [8].

Рisperидон стал первым лекарственным средством, рекомендованным FDA для лечения раздражительности и разрушительного поведения при РАС. Хорошо известны доказательства эффективности рisperидона при раздражительности, повторяющемся поведении и социальной изоляции, а также побочные эффекты этого ПЛС, наиболее значимыми из которых являются гиперпролактинемия и увеличение веса [9].

Результаты пяти более поздних плацебо-контролируемых исследований показали, что арипипразол может быть эффективным при лечении поведенческих нарушений при РАС у детей. Лечение арипипразолом детей с РАС сопровождалось редукцией раздражительности, гиперактивности и повторяющихся бесцельных действий. Также были описаны побочные эффекты: увеличение веса, седативный эффект, слюнотечение и тремор [10, 11]. Значимые терапевтические эффекты в отдельных исследованиях на небольших выборках продемонстрировали флювоксамин, буспирон, буметанид, соли вальпроевой и фолиевой кислоты, но их эффективность не была подтверждена в других исследованиях [7].

Контролируемые исследования окситоцина [12], омега-3 жирных кислот [13, 14], селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [15, 16] не продемонстрировали значительного по сравнению с плацебо терапевтического эффекта при ОПРС.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинического полиморфизма РАС, поиск вариантов генетического полиморфизма, повышающих риск развития психических расстройств, и оценка чувствительности этих расстройств к психофармакотерапии.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2009–2012 гг. в рамках многоцентрового проекта «Вариации числа копий генов, создающих риск психических расстройств у детей» («Copy number variations conferring risk of psychiatric disorders in children» – «PSYCH CNV») (<https://cordis.europa.eu/project/id/223423/reporting>), профинансированного Европейским Союзом в рамках седьмой рамочной программы научно-технологического развития (FP7), были скринированы и генотипированы 400 детей с РАС (средний возраст $47,3 \pm 21,8$ месяцев).

Диагностику РАС проводили при помощи стандартной диагностической процедуры, включающей полуструктурированное интервью с родителями (Autism Diagnostic Interview-Revised, ADI-R) [17, 18], полуструктурированное оценивание аутистических форм поведения ребенка (Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS) [18, 19], оценку соответствия клинических фенотипов детей диагностическим критериям РАС по МКБ-10 [20] и pervasive расстройств развития по DSM-5 [21].

Генетический полиморфизм рандомизированных детей исследовали путем сканирования генома (GWAS) методом хромосомного микроматричного анализа (ХМА) с использованием микрочипов IlluminaHumanPar лаборатории deCODE genetics (Исландия). ХМА представлял собой полногеномную амплификацию с последующим анализом наличия множества отдельных вариантов генетического полиморфизма с использованием специально подготовленных микроматриц (ДНК-чипов). Методика позволяла проанализировать около 1000 функционально значимых генов и идентифицировать более 250 вариантов генетического полиморфизма, которые невозможно было выявить обычным способом кариотипирования.

У 25 детей диагностированы 1q21.1, 15q13.3, 15q24, 2q24.3, 2p16.3, 16p11.2, 7q31.32, 22q13.3, 17p13, 4q35, NEXMIF энцефалопатии развития (выборка I), у 38 (средний возраст $44,6 \pm 16,3$ месяца) – полиморфизм генов рецепторов серотонина и дофамина (выборка II). У 337 детей с РАС не выявлены варианты генетического полиморфизма, ассоциированные с РАС и другими расстройствами психики (выборка III).

В ходе дальнейшего проспективного исследования рекрутированные дети каждые шесть месяцев проходили клинический скрининг в отделе психических расстройств детей и подростков ГУ «Институт психиатрии МЗ Украины». При диагностике выраженных поведенческих нарушений, кататонических, галлюцинаторных, бредовых симптомов дети включались в группу активного наблюдения и оценивались в клинике института каждый месяц.

Диагностика психотических расстройств, расстройств спектра шизофрений, биполярного расстройства, дифференциальная диагностика с другими психическими расстройствами проводилась при помощи полуструктурированных интервью с родителями – K-SADS (Diagnostic Interview Kiddie-Sads-Present and Lifetime) [22, 23] и DAWBA (Development and Well-being Assessment) [24]. Результаты скрининга дополняли проверкой соответствия имеющихся клинических признаков психического расстройства у ребенка диагностическим критериям МКБ-10 и DSM-5.

Для оценки тяжести психотических симптомов у пациентов, клинической динамики расстройств при лечении ПЛС использовали шкалы общего клинического впечатления – CGISS (Clinica Global Impression-Severity Scale) [25], сокращенную психиатрическую рейтинговую шкалу для детей – BPRS – C (Child Brief Psychiatri Rating Scale) [26].

Дополнительно оценивались коморбидные обсессивные, тикозные расстройства, расстройства поведения с гиперактивностью, импульсивностью, повторяющиеся стереотипные движения, вокализации и игры.

Обсессивно-компульсивную симптоматику оценивали с использованием Детской обсессивно-компульсивной шкалы Йеля – Брауна – CY-BOCS (Children's Yale – Brown Obsessive Compulsive Scales) и Детской обсессивно-компульсивной шкалы Йеля – Брауна для расстройств аутистического спектра – CY-BOCS ASD (Children's Yale – Brown Obsessive Compulsive Scales for autism spectrum disorder) [27, 28]. Тикозные расстройства оценивали с использованием Йельской глобальной шкалы тяжести тиков – YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale) [29].

Для оценки уровня когнитивного функционирования использовали шкалу K-BIT2 (Kaufman Brief Intelligence Test Second Edition) [30]. Оценку социального функционирования и адаптивного поведения детей проводили каждые шесть месяцев с использованием шкалы социальной реципрокности SRS-2 (Social Responsiveness Scale, Second Edition) [31], контрольного списка аномального поведения ABC-2 (Aberrant Behavior Checklist, Second Edition) [32] и шкалы адаптивного поведения Вайнленд (Vineland II) [33].

В течение контролируемого исследования эпизодов расстройств поведения с психотическими симптомами включенные в группу активного наблюдения пациенты с РАС получали лечение рандомизированными ПЛС (гуанфацином, клонидином, атомоксетином, метилфенида-том, арипипразолом, рисперидоном, галоперидолом/флюанксоном, флюоксетином, ламотригином, солями вальпроевой кислоты) или комбинированную терапию (флюоксетином с аугментацией арипипразолом, рисперидоном/арипипразолом с солями вальпроевой кислоты/ламотригином).

Эффективность терапии оценивалась по наличию терапевтического ответа (редукции баллов по ABC-2, BPRS, YCTSS более чем на 2 SD).

Для последующего анализа в выборку А были отобраны 42 случая монотерапии ПЛС фенотипов у детей младшего школьного возраста с преобладанием гиперактивности и импульсивности.

Критериями включения были легкая или умеренная тяжесть психических расстройств при оценке по CGI, наличие умеренных или тяжелых поведенческих расстройств по ABC-2, допускалось наличие отдельных психотических симптомов и невыраженной раздражительности (сумма баллов по BPRS-C <41).

Терапевтический ответ на назначение ПЛС в выборке А считали значимым при уменьшении суммы баллов по ABC-2 более чем на 2 стандартных отклонения.

В выборку В для последующего анализа были включены 48 случаев фенотипов РАС с психотическими симптомами и раздражительностью.

Критериями включения были наличие умеренных или тяжелых психических нарушений при оценке по CGI, сумма баллов по BPRS-C >41. Клинические случаи с суммой баллов по BPRS <53 были включены в выборку В1 (среднетяжелые случаи), >53 баллов – в выборку В2 (тяжелые случаи).

Ответ на назначение ВЛС считали значимым при уменьшении суммы баллов по ABC-2 и BPRS более чем на 2 стандартных отклонения.

В выборку С были отобраны 66 случаев РАС с преобладанием обсессивно-компульсивной и/или тикозной симптоматики.

Критериями включения были рейтинг тяжести заболевания по CGI не ниже среднего, тяжесть обсессивно-компульсивного поведения по CY-BOCS ASD или тикозной симптоматики по YGTSS не менее умеренной (≥ 8 по сумме пунктов), допускалось наличие отдельных психотических симптомов и раздражительности (сумма баллов по BPRS-C <41). У всех пациентов, включенных в выборку С, были умеренные или тяжелые поведенческие расстройства по ABC-2.

Терапевтический ответ на назначение ПЛС считали значимым при уменьшении суммы баллов по ABC-2, CY-BOCS ASD и/или YGTSS более чем на 2 стандартных отклонения.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В сентябре 2021 г. участие в проспективном исследовании продолжали 211 пациентов (средний возраст $168,9 \pm 21,3$ месяца). Средняя продолжительность наблюдения составила $127,2 \pm 12,8$ месяца.

225 психотических эпизодов или эпизодов ОПП с психотическими симптомами в течение контролируемого исследования были диагностированы у 125 пациентов с РАС (средний возраст первичной диагностики $156 \pm 27,3$ месяца).

У 25 пациентов с энцефалопатиями развития (выборка I) описаны 45 эпизодов с психотическими симптомами, в том числе полиморфное психотическое расстройство – у 19, делирий – у 6 детей с 22q13.3, 1q21.1, 15q13.3, 2p16.3, 4q35, NEXMIF синдромами, атипичное биполярное расстройство – у 2 детей с микроделецией гена SHANK3.

У пациентов выборки I с выделенными вариантами генетического полиморфизма (энцефалопатиями развития) преобладали варианты течения РАС со сложной структурой полиморбидных расстройств психики в течение жизни: с эпилептическими припадками, кататоническими, галлюцинаторными, маниакальными симптомами, делириозными эпизодами, гиперкинетической симптоматикой, тяжелыми расстройствами пищевого поведения.

В ходе контролируемого исследования они получали терапию галоперидолом – 3, флупентиксолом – 2, арипипразолом – 11, бензодиазепинами (клоназепамом/диазепамом) – 4, солями лития – 6, ламотригином – 12 человек.

Манифестные психотические расстройства ни у одного из пациентов выборки I не отреагировали на терапию галоперидолом и флупентиксолом, у 11 детей был частичный терапевтический ответ на лечение арипипразолом, что поставило под сомнение возможность квалификации психотических симптомов у таких пациентов как дебюта шизофрении.

Частичная терапевтическая эффективность комбинированной терапии арипипразолом и бензодиазепинами (клоназепамом/диазепамом) позволила квалифицировать психотические эпизоды у пациентов с 22q13.3, 1q21.1, 15q13.3, 2p16.3, 4q35, NEXMIF синдромами как случаи педиатрического делирия.

Применение лития и ламотригина в нашем исследовании было эффективным у двух пациентов с микроделецией гена SHANK3, но такая терапевтическая стратегия имела ограничения в связи с плохой переносимостью при длительном применении.

Необходимы дальнейшие контролируемые исследования эффективности и безопасности ПЛС у пациентов с энцефалопатиями развития.

Комбинация солей лития и ламотригина может рассматриваться как терапия выбора при лечении полиморбидных психических расстройств у пациентов с энцефалопатиями развития. При плохой переносимости солей лития для лечения полиморбидных психических расстройств со спутанным сознанием и кататоническими симптомами может быть рассмотрена комбинация ламотригина и арипипразола.

У детей выборки II зарегистрировано 43 эпизода, у детей выборки III – 137 эпизодов расстройств, в том числе 33 и 77 – с отдельными психотическими симптомами, 4 и 8 – с полиморфными психотическими

расстройствами, 2 и 8 – с биполярными расстройствами, 4 и 3 – с шизофренией.

Терапию гуанфацином получали 15 пациентов, клонидином – 6, атомоксетином – 12, метилфенидатом – 7, арипипразолом – 25, рисперидоном – 29, галоперидолом/флюпентиксолом – 6, флюоксетином – 18, ламотригином – 13, солями вальпроевой кислоты – 16 пациентов. Политерапию флюоксетином с арипипразолом получали 5 пациентов, рисперидоном/арипипразолом с солями вальпроевой кислоты/ламотригином – 5 пациентов.

В табл. 1 представлены показатели эффективности фармакотерапии поведенческих расстройств при оценке с использованием контрольного списка аномального поведения ABC (Aberrant Behavior Checklist, Second Edition) у детей младшего школьного возраста с РАС с преобладанием гиперактивности и импульсивности (выборка А).

По результатам исследования гуанфацин и атомоксетин продемонстрировали превосходство над клонидином и атипичными антипсихотиками (рисперидоном, арипипразолом).

В табл. 2 представлены показатели эффективности фармакотерапии поведенческих нарушений с психотическими симптомами и раздражительностью у детей и подростков с РАС (выборка В).

Гуанфацин, арипипразол и рисперидон продемонстрировали высокую эффективность по количеству респондеров к терапии у пациентов с раздражительностью и психотическими симптомами. Рисперидон и арипипразол были более эффективными, чем конвенционные антипсихотики (галоперидол, флупентиксол), что, вероятно, связано с тем, что они лучше переносились пациентами с РАС, что позволяло использовать их в терапевтических эффективных дозах. При нетяжелых клинических случаях РАС с психотическими симптомами и раздражительностью монотерапия гуанфацином и флюоксетином была эффективной у части пациентов. Вероятность позитивного терапевтического ответа на терапию как рисперидоном, так и арипипразолом увеличивалась у пациентов при более тяжелых расстройствах (BPRS >53).

Аугментация терапии флюоксетином атипичными антипсихотиками (рисперидоном, арипипразолом) может быть рекомендована детям и подросткам со среднетяжелыми расстройствами, не чувствительными к лечению флюоксетином. Аугментация атипичных антипсихотиков (рисперидона, арипипразола) ламотригином/солями вальпроевой кислоты была эффективной у подростков с тяжелыми полиморбидными расстройствами, не чувствительными к лечению среднетерапевтическими дозами атипичных антипсихотиков.

Клинические фенотипы пациентов подгруппы С характеризовались наибольшим клиническим полиморфизмом. У 46 пациентов (69,7% выборки) выполнялись диагностические критерии одного из тревожных расстройств. Тикозные расстройства были диагностированы у 22 пациентов (33,3% выборки): у 12 (18,2%) – расстройство Туретта, у 10 (15,2%) – хронические двигательные тики.

Умеренное и тяжелое ограниченное повторяющееся поведение при оценке с использованием ADOS и DAWBA было ассоциировано с высоким риском диагностики тревожного расстройства (moderate aOR 2,5 [1,4–4,9]; severe aOR 3,3 [1,5–7,8]).

Таблица 1

Частота терапевтических ответов на ПЛС поведенческих расстройств с преобладанием гиперактивности и импульсивности у детей младшего школьного возраста с РАС (выборка А)

Table 1

Frequency of therapeutic responses to psychotropic drugs for behavioral disorders with a predominance of hyperactivity and impulsivity in primary school children with ASD (sample A)

Психотропные лекарственные средства (ПЛС)	Количество наблюдений (n)	Количество наблюдений со значимым терапевтическим ответом на ПЛС ($\Delta X_{ABC2} > 2 SD$), n (%)	Рейтинг эффективности ПЛС
Гуанфацин (1–3 мг/сутки)	9	6 (66,7)	1
Клонидин (0,75–3 мг/сутки)	6	2 (33,3)	2
Атомоксетин (25–60 мг/сутки)	12	8 (66,7)	1
Метилфенидат (10–45 мг/сутки)	7	4 (57,1)	1
Арипипразол (5–15 мг/сутки)	3	1 (33,3)	2
Рisperидон (0,5–3 мг/сутки)	5	2 (40,0)	2
	42	19 (45,2)	

Таблица 2

Частота терапевтических ответов на ПЛС поведенческих расстройств с психотическими симптомами и раздражительностью у детей и подростков с РАС (выборка В)

Table 2

Frequency of therapeutic responses to psychotropic drugs for behavioral disorders with psychotic symptoms and irritability in children and adolescents with ASD (sample B)

Психотропные лекарственные средства (ПЛС)	Количество наблюдений (n)	Количество наблюдений со значимым терапевтическим ответом на ПЛС ($\Delta X_{ABC2} > 2 SD$, $\Delta X_{BPRS} > 2 SD$), n (%)	Рейтинг эффективности ПЛС
Выборка В1 (<53 баллов по BPRS)			
Флюоксетин (10–30 мг/сутки)	7	3 (47,9)	3
Гуанфацин (1–3 мг/сутки)	6	3 (60,0)	2
Флюоксетин (10–30 мг/сутки) с аугментацией Арипипразолом (5–10 мг/сутки) / Рисперидоном (0,5–1 мг/сутки)	5	4 (80,0)	1
Арипипразол (10–15 мг/сутки)	3	2 (66,7)	1
Рisperидон (1–2 мг/сутки)	4	3 (75,0)	1
	24	15 (62,5)	
Выборка В2 (>53 баллов по BPRS)			
Арипипразол (10–30 мг/сутки)	6	5 (83,3)	1
Рisperидон (1,5–3 мг/сутки)	7	6 (85,7)	1
Галоперидол (0,5–5 мг/сутки) / флупентиксол (3–25 мг/сутки)	6	4 (16,7)	4
Рisperидон (1,5–3 мг/сутки) / арипипразол (10–30 мг/сутки) с дополнительной терапией вальпроатами (600–900 мг/сутки) / ламотригином (75–150 мг/сутки)	5	4 (80,0)	1
	48	34 (70,8)	
	72	49 (68,1)	

В табл. 3 представлены показатели эффективности фармакотерапии поведенческих нарушений с преобладанием повторяющихся движений и поведения у детей и подростков с РАС.

Респондерами к терапии арипипразолом (10–15 мг/сутки) поведенческих расстройств с преобладанием повторяющихся движений и поведения были 33,3%, флюоксетином (10–30 мг/сутки) – 25,0%, ламотригином (75–150 мг/сутки) – 33,3%, солями вальпроевой кислоты – 18,2% детей младшего школьного возраста. Среди подростков респондерами к терапии флюоксетином (20–40 мг/сутки) были 75,0%, ламотригином (100–150 мг/сутки) – 75,0%, рисперидоном (1,5–3 мг/сутки) – 40,0%, арипипразолом (10–15 мг/сутки) – 25,0%, солями вальпроевой кислоты (600–1200 мг/сутки) – 20,0% выборки.

Подростков с повторяющимся поведением, ответивших на терапию, было почти вдвое больше, чем детей младшего возраста (45,5% и 25%). У детей младшего школьного возраста арипипразол и ламотригин были эффективны чаще (более чем в трети случаев), чем рисперидон и вальпроаты (в каждом 4–5-м случае). В подростковом возрасте в три раза увеличивалась аффинность расстройств к терапии флюоксетином, вдвое – к терапии ламотригином. Независимо от возраста треть пациентов продемонстрировала ответ на терапию атипичными антипсихотиками. Не установлено разницы в снижении баллов по Детской обсессивно-компульсивной шкале Йеля – Брауна, модифицированной

Таблица 3
Частота терапевтических ответов на ПЛС поведенческих расстройств с преобладанием повторяющихся движений и поведения у детей и подростков с РАС (выборка С)

Table 3
Frequency of therapeutic responses to psychotropic drugs for behavioral disorders with a predominance of repetitive movements and behavior in children and adolescents with ASD (sample C)

Психотропные лекарственные средства (ПЛС)	Количество наблюдений (n)	Количество наблюдений со значимым терапевтическим ответом на ПЛС ($\Delta X_{ABC2} > 2 SD$, $\Delta X_{CY-BOCS ASD}$ и/или $\Delta X_{YGTS} > 2 SD$), n (%)	Рейтинг эффективности ПЛС
Дети младшего школьного возраста (выборка С1)			
Арипипразол (10–15 мг/сутки)	9	3 (33,3)	1
Рisperидон (1–2 мг/сутки)	8	2 (25,0)	2
Флюоксетин (10–30 мг/сутки)	7	1 (14,2)	3
Ламотригин (75–150 мг/сутки)	9	3 (33,3)	1
Вальпроаты (600–900 мг/сутки)	11	2 (18,2)	3
	44	11 (25,0)	
Подростки (выборка С2)			
Флюоксетин (20–40 мг/сутки)	4	3 (75,0)	1
Ламотригин (100–150 мг/сутки)	4	3 (75,0)	1
Рisperидон (1,5–3 мг/сутки)	5	2 (40,0)	2
Арипипразол (10–15 мг/сутки)	4	1 (25,0)	2
Вальпроаты (600–1200 мг/сутки)	5	1 (20,0)	2
	22	10 (45,5)	
	66	21 (31,8)	

для общих нарушений развития, по сравнению с начальными показателями у детей младшего школьного возраста и подростков, получавших лечение атипичными антипсихотиками (среднее [SD], $-2,0$ [3,4] балла выборки подростков и $-1,9$ [2,5] балла – для группы младшего школьного возраста; $P=0,81$).

■ ВЫВОДЫ

1. Симптомы РАС, гиперкинетические, тревожные, депрессивные, обсессивно-компульсивные, двигательные (тикозные и кататонические) симптомокомплексы образуют спектр вариантов клинического течения полиморбидных расстройств развития со сложными причинно-следственными связями между собой (спектр расстройств нейроразвития).
2. Проспективные исследования позволили продемонстрировать связь РАС с полиморбидными психическими расстройствами некоторых вариантов генетического полиморфизма (1q21.1, 15q13.3, 15q24, 2q24.3, 2p16.3, 16p11.2, 7q31.32, 22q13.3, 17p13, 4q35, NEXMIF синдромов), соответствующих описанным в литературе фенотипам онтогенетических энцефалопатий (энцефалопатий развития).
3. Биологической предпосылкой для РАС с полиморбидными психическими расстройствами также может быть полигенный генетический полиморфизм. Типичные и редкие генетические мутации, действуя аддитивно, могут повышать риск развития у пациентов с РАС коморбидных психических расстройств.
4. Ни одно из лекарственных средств не может быть рекомендовано для терапии основных симптомов РАС. Лекарственные средства, применяемые при РАС, рекомендованы для лечения коморбидных психических и неврологических расстройств и ряда целевых симптомов, аффинных к медикаментозному лечению, прежде всего расстройств поведения.
5. Согласно предварительным результатам длительного проспективного исследования, гуанфацин, арипипразол, рисперидон, атомоксетин, метилфенидат, ламотригин и флюоксетин могут быть эффективны при некоторых фенотипах полиморбидных психических расстройств у детей и подростков.
6. Вероятность позитивного ответа на терапию рисперидоном и арипипразолом детей с РАС увеличивается при более тяжелых вариантах полиморбидных психических расстройств с психотическими симптомами.
7. Гуанфацин, атомоксетин и метилфенидат в нашем исследовании продемонстрировали высокую эффективность при полиморбидных расстройствах с гиперактивностью и импульсивностью у детей младшего школьного возраста. Флюоксетин продемонстрировал эффективность при РАС с повторяющимся поведением, обсессивно-компульсивной симптоматикой в подростковом возрасте, а также при аугментации атипичными антипсихотиками при среднетяжелых поведенческих расстройствах с психотическими симптомами. Получены новые доказательства возможной эффективности дополнительной терапии стабилизаторами настроения (солями вальпроевой кислоты, ламотригином) при отсутствии терапевтического

ответа на лечение атипичными антипсихотиками пациентов с РАС с полиморбидными расстройствами с психотическими симптомами и раздражительностью. Ламотригин может не уступать по эффективности флуоксетину, превышать эффективность солей вальпроевой кислоты при монотерапии поведенческих расстройств с преобладанием повторяющихся движений и поведения у детей и подростков с РАС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

UA-LAMO-PUB-112021-044

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jobski K., Höfer J., Hoffmann F., Bachmann C. (2017) Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 135, no 1, pp. 8–28. doi: 10.1111/acps.12644.
2. Borodina L.G. (2017) Meditsinskie aspekty soprovozhdeniya detei s rasstroistvami autisticheskogo spektra [Medical aspects of support to children with autism spectrum disorders]. *Autism and Developmental Disorders*, vol. 15, no 3, pp. 3–8. doi: 10.17759/autdd.2017150301.
3. Martsenkovskiy I.A. (2011) Zahalnyi pryntsypy terapii ditei z rozladamy spektru autizmu [General principles of treatment of children with autism spectrum disorders]. *Archives of psychiatry*, vol. 17, no 4, pp. 67–70.
4. Howes O.D., Rogdaki M., Findon J.L., Wichers R.H., Charman T., King B.H., Loth E., McAlonan G.M., McCracken J.T., Parr J.R., Povey C., Santosh P., Wallace S., Simonoff E., Murphy D.G. (2018) Autism spectrum disorder: consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, vol. 32, no 1, pp. 3–29. doi: 10.1177/0269881117741766.
5. Goel R., Hong J.S., Findling R.L., Ji N.Y. (2018) An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *International review of psychiatry*, vol. 30, no 1, pp. 78–95. doi: 10.1080/09540261.2018.1458706.
6. McVoy M., Findling R.L. (eds.) (2017) *Clinical manual of child and adolescent psychopharmacology*. American Psychiatric Pub.
7. Zhou M.S., Nasir M., Farhat L.C., Kook M., Artukoglu B.B., Bloch M.H. (2021) Meta-analysis: pharmacologic treatment of restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, vol. 60, no 1, pp. 35–45. doi: 10.1016/j.jaac.2020.03.007.
8. Carrasco M., Volkmar F.R., Bloch M.H. (2012) Pharmacologic treatment of repetitive behaviors in autism spectrum disorders: evidence of publication bias. *Pediatrics*, vol. 129, no 5, e1301–e1310. doi: 10.1542/peds.2011-3285.
9. Jesner O.S., Aref-Adib M., Coren E. (2007) Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no 1, CD005040. doi: 10.1002/14651858.CD005040.pub2.
10. Hirsch L.E., Pringsheim T. (2016) Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no 6, CD009043. doi: 10.1002/14651858.CD009043.pub3.
11. Ching H., Pringsheim T. (2012) Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane database of systematic reviews*, no 5. doi: 10.1002/14651858.CD009043.pub2.
12. Ooi Y.P., Weng S.J., Kossowsky J., Gerger H., Sung M. (2017) Oxytocin and autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry*, vol. 50, no 1, pp. 5–13. doi: 10.1055/s-0042-109400.
13. Mazahery H., Stonehouse W., Delshad M., Kruger M.C., Conlon C.A., Beck K.L., Von Hurst P.R. (2017) Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. *Nutrients*, vol. 9, no 2, p. 155. doi: 10.3390/nu9020155.
14. Cheng Y.S., Tseng P.T., Chen Y.W., Stubbs B., Yang W.C., Chen T.Y., Wu C.K., Lin P.Y. (2017) Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatric disease and treatment*, vol. 13, pp. 2531–2543. doi: 10.2147/NDT.S147305.
15. Aragão G.F., Bachur T.P.R. (2017) Autism spectrum disorder: the different forms of pharmacological treatment. *Neurosci Bull*, vol. 33, no 2, pp. 183–193. doi: 10.19080/GJPPS.2017.04.555627.
16. Yu Y., Chaulagain A., Pedersen S.A., Lydersen S., Leventhal B.L., Szatmari P., Alekseb B., Ozaki N., Skokauskas N. (2020) Pharmacotherapy of restricted/repetitive behavior in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, vol. 20, no 1, article 121. doi: 10.1186/s12888-020-2477-9.
17. Rutter M., Le Couteur A., Lord C. (2003) *ADI-R. Autism diagnostic interview revised. Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.
18. Le Couteur A., Haden G., Hammal D., McConachie H. (2008) Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *Journal of autism and developmental disorders*, vol. 38, no 2, pp. 362–372. doi: 10.1007/s10803-007-0403-3.
19. Molloy C.A., Murray D.S., Akers R., Mitchell T., Manning-Courtney P. (2011) Use of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in a clinical setting. *Autism*, vol. 15, no 2, pp. 143–162. doi: 10.1177/1362361310379241.
20. World Health Organization (1992) *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37958> (accessed 10 May 2021).

21. Goldstein S., DeVries M. (2017) *Handbook of DSM-5 disorders in children and adolescents*. Cham: Springer International Publishing.
22. Kaufman J., Birmaher B., Brent D., Rao U., Flynn C., Moreci P., Williamson D., Ryan N. (1997) Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 36, no 7, pp. 980–988. doi: 10.1097/00004583-199707000-00021.
23. Matuschek T., Jaeger S., Stadelmann S., Dölling K., Grunewald M., Weis S., von Klitzing K., Döhnert M. (2016) Implementing the K-SADS-PL as a standard diagnostic tool: Effects on clinical diagnoses. *Psychiatry research*, vol. 236, pp. 119–124. doi: 10.1016/j.psychres.2015.12.021.
24. Goodman R., Ford T., Richards H., Gatward R., Meltzer H. (2000) The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, vol. 41, no 5, pp. 645–655.
25. Busner J., Targum S.D. (2007) The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont (Pa.: Township))*, vol. 4, no 7, pp. 28–37.
26. Lachar D., Randle S.L., Harper R.A., Scott-Gurnell K.C., Lewis K.R., Santos C.W., Saunders A.E., Pearson D.A., Loveland K.A., Morgan S.T. (2001) The brief psychiatric rating scale for children (BPRS-C): validity and reliability of an anchored version. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, vol. 40, no 3, pp. 333–340. doi: 10.1097/00004583-200103000-00013.
27. Scahill L., Riddle M.A., McSwiggin-Hardin M., Ort S.I., King R.A., Goodman W.K., Cicchetti D., Leckman J.F. (1997) Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, vol. 36, no 6, pp. 844–852. doi: 10.1097/00004583-199706000-00023.
28. Scahill L., McDougle C.J., Williams S.K., Dimitropoulos A., Aman M.G., McCracken J.T., Tierney E., Arnold L.E., Cronin P., Grados M., Ghuman J., Koenig K., Lam K.S., McGough J., Posey D.J., Ritz L., Swiezy N.B., Vitiello B., Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (2006) Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale modified for pervasive developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, vol. 45, no 9, pp. 1114–1123. doi: 10.1097/01.chi.0000220854.79144.e7.
29. Leckman J.F., Riddle M.A., Hardin M.T., Ort S.I., Swartz K.L., Stevenson J.O.H.N., Cohen D.J. (1989) The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, vol. 28, no 4, pp. 566–573. doi: 10.1097/00004583-198907000-00015.
30. Dumont R., Willis J.O. (2008) Kaufman Brief Intelligence Test – Second Edition. *Encyclopedia of Special Education*, pp. 1197–1197. doi: 10.1002/9780470373699.spedic1189.
31. Bruni T.P. (2014) Test review: Social responsiveness scale – Second edition (SRS-2). *Journal of Psychoeducational Assessment*, vol. 32, no 4, pp. 365–369. doi: 10.1177/0734282913517525.
32. Kaat A.J., Lecavalier L., Aman M.G. (2014) Validity of the aberrant behavior checklist in children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, vol. 44, no 5, pp. 1103–1116. doi: 10.1007/s10803-013-1970-0.
33. Yang S., Paynter J.M., Gilmore L. (2016) Vineland adaptive behavior scales: II profile of young children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, vol. 46, no 1, pp. 64–73. doi: 10.1007/s10803-015-2543-1.

Подана/Submitted: 20.10.2021

Принята/Accepted: 28.10.2021

Контакты/Contacts: martenkovsky_urisfpda@ukr.net; inna.martsenkovska@gmail.com; annamakarenko1404@gmail.com; tatynaskrypnik07@gmail.com