

Ю.Б. Гречанина  
Кафедра медичинської генетики ХНМУ

## АУТИЗМ КАК ПОЛИКАУЗАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО

**Резюме.** В работе рассмотрены основные вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения аутизма и аутичного расстройства поведения, основанные на персонализированном подходе. Опубликованы современные мировые данные, касающиеся проблемы аутизма. Большое внимание уделено рассмотрению генетической составляющей аутизма. Разработан алгоритм обследования пациента с аутичным спектром нарушения поведения.

### ВСТУПЛЕНИЕ

В настоящее время аутизм становится все более глобальной проблемой, которая имеет склонность к неуклонному росту, «обрастая» все новыми подробностями возникновения, разным временем манифестации и вариабельным течением. Аутизм имеет коварные маски, он скрывается за частыми диагнозами, такими как задержка психо-речевого развития, синдром двигательной расторможенности и дефицита внимания, минимальная мозговая дисфункция, психорганическое поражение ЦНС. Грань различия между этими состояниями очень тонка, и часто незаметна, поэтому разные врачи могут поставить диагнозы, выглядящие различными, но однако скрывающие под собой один комплексный вид нарушения развития психики – аутизм. Существуют различные взгляды на толкование понятие аутизм – для одной группы врачей, это только психиатрический диагноз, который включает в себя заболевание, определенное в 1908 году Блейлером, который использовал это слово (от греческого «autos», означающее «сам») для описания ухода от социальной жизни, наблюдающегося у взрослых людей, больных шизофренией или описанное доктором Каннером в 1943 году в книге «Аутистические нарушения эмоционального контакта», который определил признаки, характерные всем артистам или результаты опубликованной Гансом Аспергером в 1944 году диссертации, посвященной «аутистической психопатии» у детей.

Значительный вклад генетиков в изучение проблемы аутизма неоспорим, с помощью генетиков, удалось классифицировать причины, собрать и придать упорядоченный вид аутизму. В настоящее время, по данным современных авторов (Geschwind D.H. (2008), London E. (2007), Fernandez B.A. (2010), Е.Я. Гречанина (2013)), **аутизм** представляет собой сложное нейробиологическое нарушение, являющееся результатом действия пре-, интра- и постнатальных факторов, генетических, эко- и эпигенетических

воздействий, как на строение, так и на функцию генома. Кроме триады классических нарушений поведения аутистов, могут также отмечаться умственная отсталость, эпилептиформные проявления, микроаномалии и пороки развития (Levy S.E., Mandell D.S., Schultz R.T., 2009).

### Клинико-психологические аспекты аутизма

*Характерными чертами расстройств аутистического спектра являются:*

1. *Нарушения коммуникации.*
2. *Нарушения речевого развития.*
3. *Дети с аутизмом имеют особенности восприятия.*
4. *Неравномерность развития психических функций.*
5. *Повышенную пресыщаемость.*
6. *Стереотипное, однообразное поведение.*
7. *У подавляющего большинства детей с аутизмом слабо развита или не развита вообще способность к подражанию, имитации.*
8. *Очень важны особенности интеллектуального развития.* По данным зарубежных и отечественных авторов от 70–75% детей с аутизмом (особенно при атипичном аутизме) страдают той или иной степенью интеллектуальной недостаточности. Неравномерность развития аутичных расстройств ярко проявляется и в отношении интеллектуальных функций. Так развитие одних интеллектуальных функций может опережать возрастную норму, других – значительно отставать.

### Классификация

В настоящее время используется несколько классификаций нарушений аутистического спектра. Все описанные ниже классификации аутистических симптомов у детей в своей основе содержат этиологические факторы и клинические проявления и, по сути, содержательно не отличаются друг от друга.

В 1997 г. научным центром психического здоровья Российской Академии наук утверждена следующая **классификация аутизма:**

1. Детский аутизм эндогенного генеза (*возникший без внешней видимой причины*)

– синдром Каннера (*классический вариант детского аутизма*);

– инфантильный аутизм (*фактически это начальные проявления любой формы аутизма, «удобный ребенок» в возрасте от 0 до 12–18 месяцев*);

– детский аутизм (*ранее относили к шизофрении, но в отличие от взрослых, на фоне лечения состояние постепенно улучшается*);

– синдром Аспергера (*интеллект сохранен, отмечается замкнутость, странная и витиеватая речь, чаще всего обучение в общеобразовательных школах*).

2. Органический аутизм (*причина проявления аутизма – гидроцефалия, гипоксия, родовая травма и т.д., стойкое улучшение на фоне лечения неврологической патологии*).

3. Аутистически подобные синдромы при хромосомных, обменных и других нарушениях (*при синдроме Дауна, фенилкетонурии, туберозном склерозе и т.д.*).

4. Синдром Ретта (неуточненного генеза).

5. Аутистически подобные синдромы экзогенного генеза (*аутистические проявления возникли под воздействием внешних факторов*)

– психогенный парааутизм (*стресс – причина аутистических проявлений – осиротелость, состояние после пребывания в стационаре и т.д.*).

6. Аутизм неясного генеза.

Другими исследователями предпринимались отдельные попытки классификации детей с аутизмом по характеру социальной дезадаптации. Например, Л. Винг (1997) разделяла аутичных детей на три группы в соответствии с их способностью вступать в социальный контакт:

1) «одинокое», которые не вовлекаются в общение;

2) «пассивные»;

3) «активные, но нелепые».

Наилучший прогноз в дальнейшем психическом развитии, по мнению автора, был у «пассивных».

Специальный комитет Американского психиатрического общества в пятой редакции Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5), которая опубликована 18 мая 2013 года, обозначил следующие фундаментальные изменения:

– во-первых, редакция упраздняет те формы аутизма, которые выделялись ранее, включая синдром Аспергера. Рекомендовано любую форму аутизма называть расстройством аутистического спектра.

– во-вторых, выделяются три вида симптоматики таких расстройств – социальные нару-

шения, дефицит коммуникации и повторяющееся/ограниченное поведение. В настоящее время в США выделяются лишь две группы симптомов – нарушения социальной коммуникации и повторяющееся/ограниченное поведение. (Huerta M, Bishop SL, Duncan A, Hus V, Lord C. Application of DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder to Three Samples of Children With DSM-IV Diagnoses of Pervasive Developmental Disorders. Am J Psychiatry. 2012; 169(10): 1056-64.)

### Этиология и патогенез

Этиология расстройств аутистического спектра и умственной отсталости во многих случаях сложна и не определяется единой причиной, поэтому выявление множества хромосомных и генных нарушений, а также влияния факторов внешней среды, которые лежат в основе аутистических расстройств, значимо для понимания нейробиологических механизмов, лежащих в основе поведенческих и когнитивных расстройств. В настоящее время существует несколько теорий возникновения аутизма. Все они подразделяются на негенетические и генетические. Такое разделение условно, поскольку в каждом конкретном случае, как правило, просматривается совокупность возможных этиопатогенетических факторов развития патологии. Кроме того, негенетические факторы часто являются триггерами развития различных метаболических нарушений.

К **негенетическим** факторам относятся:

1. Инфекция – в основном микст-инфекция, часто длительная, вялотекущая, хроническая, персистирующая. По современным данным косвенными «авторами» возникновения аутичности являются все варианты бактериальной, грибковой и вирусной инфекции, в том числе, и поствакцинальной (Сингх В. К., Томсон В., 2001).

2. Применение матерью во время беременности сильнодействующих препаратов (в том числе гормональная сохраняющая терапия, антибактериальная и противовирусная терапия), воздействие потенциальных тератогенов (алкоголь, наркотики, рентгенологическое обследование, профессиональные вредности, электромагнитное излучение, раннее ультразвуковое обследование эмбриона (Каролина Роджерс, 2006, Паско Ракич, 2006)), несоответствующее собственному обмену питанию. В одном из исследований изучалась связь между аутизмом и курением во время беременности. Исследование было основано на анализе записей о 3000 новорожденных детей, у которых в последствие был диагностирован аутизм. Ученые обнаружили повышенный риск синдрома Аспергера среди тех детей, чьи матери курили во время беременности. (Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, et al. Maternal Smoking

during Pregnancy and the Prevalence of Autism Spectrum Disorders, Using Data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(7): 1042–1048).

3. Перинатальна патологія. У дітей з аутизмом зустрічається більше число випадків пошкодження мозку по порівнянню з загальною популяцією, виниклих в період вагітності, родових або після народження. Сучасними методами дослідження КТ, ЯМРТ, у таких дітей виявляється патологія височних, рідше лобних долей. Около 50% дітей з аутизмом мають те або інші ознаки порушень або дисфункцій стовба мозку. При проведенні ЕЕГ дослідження, особливо відео ЕЕГ-моніторингу в період сна виявляються патологічні патерни ознаки в різних областях мозку частіше в височних, лобних і центральних областях. Частота зустрічальності цих паттернів однакова у дітей з аутизмом, як з високим, так і з низьким рівнем інтелектуального розвитку. Серед найбільш розповсюджених теорій, пов'язаних з перинатальним ураженням головного мозку, виділяють наступні:

- надлишок нейронів, що веде до надлишку локальних зв'язків в ключових ділянках мозку (*Courchesne E. et al, 2007*),

- порушення нейроміграції на ранній стадії розвитку (*Schmitz C. et al, 2008*),

- розбалансування збудително-гальмівних нейронів (*Persico AM et al, 2006*),

- порушення формування синапсів і дендритних шипиків (*Südhof TC, 2008; Kelleher RJ III et al, 2008; Tuchman R, et al, 2009*),

- порушення імунної активності в критичних періодах нейророзвитку є частиною механізму при деяких формах порушень аутистичного спектру (*Ashwood P. et al, 2006*).

4. Вакцинація – в даний час існує декілька теорій стосовно зв'язку вакцинації і розвитку аутистичних порушень: несприятливий вплив консервантів (ртуть, зокрема, її похідна тимерсал); безпосереднє пошкодуюче діє на мікроорганізми живих вакцин; наступні після вакцинації аутоімунні зміщення (*Сінгх В. К., Томсон В., 2001*).

5. Порушення всмоктувальної функції кишечника (виявляються приблизно у 85 % дітей, страждаючих аутизмом). У більшості дітей аутистів є порушення травлення в формі надмірного росту грибів типу *Candida*, алергія на їжу або гіперчутливість. Крім того, велика роль відводиться дефіциту металотіонеїну – білка з високим вмістом цистеїну. Це речовина зв'язує важкі метали, гальмує ріст грибків в кишечнику, а також розщеплює казеїн і глютен.

6. Аутоімунна теорія розвитку аутизму запропонована *Singh VK, 2004* г. Автор вважає, що викликана вірусами аутоімунна реакція, спрямована на мієлін розвиваючого мозку, може пошкодити анатомічне формування нервових шляхів у дітей, хворих аутизмом. Можливість такої гіпотези ґрунтується на тому, що швидкість передачі нервових імпульсів в суттєвій ступені залежить від структурних особливостей ізолюючої мієлінової оболонки, яка з'єднує нервові волокна, і діаметра аксона. Анатомічні зміни можуть, в кінцевому підсумку, призвести до постійним порушенням вищих психічних функцій, таких як навчання, пам'ять, комунікація, соціальні взаємини і т.д.

7. Існує гіпотеза, згідно з якою пошкодження клітин мозку і зростання кількості випадків аутизму можуть бути пов'язані з забрудненням атмосфери вихлопними газами автомобілів. Дослідники медичного факультету Університету Південної Каліфорнії вивчили, що серед дітей, народжених матерями, що живуть в радіусі 300 метрів від великої автомагістралі в Лос-Анджелесі або Сан-Франциско, ймовірність аутизму вдвічі вище, незалежно від статі і етнічної приналежності самого дитини, віку матері, впливу тютюнового диму і інших факторів. Висновки були опубліковані в 2012 г. в журналі *Environmental Health Perspectives*. По існуючій на сьогоднішній день доведеної теорії причиною епідемії аутизму і інших хронічних захворювань – зростаюча кількість важких металів в навколишньому середовищі (свинець, кадмій, мідь і т.д.) (*Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. Arch Gen Psychiatry. Published online Nov 2012*)

1. К **генетическим** причинам розвитку аутизму належать:

Хромосомна патологія і хромосомний поліморфізм. Хромосомна патологія представлена кількісними і структурними аномаліями. При цьому аутистичні порушення спостерігаються при зміні кількості як аутосом так і статевих хромосом.

Хромосомний поліморфізм представляє собою екстремальне збільшення або зменшення розмірів гетерохроматинових ділянок хромосом, інверсії цих ділянок (частичні або повні), а також подвійні або збільшені супутники (або супутничні нити) хромосом. Ряд дослідників відзначають екстремальні хромосомні варіанти у дітей з вродженими пороками розвитку, з синдромом Дауна і іншою хромосомною патологією, у дітей з аутизмом (*С.Г. Ворсанова, В.Ю. Воїнова, І.Ю. Юров, О.С. Куринна, І.А. Демидова, Ю.Б. Юров, 2009* г.).

Моногенная патология – обусловлена мутациями в генах. К наиболее частым синдромам, ассоциированным с аутизмом относятся синдром Ретта, синдром Ангельмана, Тимоти, синдром кортикальной дисплазии и фокальной эпилепсии, синдром Гобарта, Потоцкого-Любского, Смита-Лемли-Опица, Прадера-Вилли, наследственные болезни обмена (аминоацидопатии, нарушение в цикле мочевинообразования, органические ацидурии и т.д.).

Кроме синдромальной патологии, в настоящее время всё большее значение придаётся обнаружению так называемых «генов-кандидатов», мутации в которых наиболее часто (но не всегда) ассоциируются с аутизмом. За последние годы было идентифицировано несколько десятков генов-кандидатов и несколько сотен хромосомных аномалий (геномных перестроек) при аутизме.

Таблица 1

**Перечень и описание локусов, вовлеченных в этиологию расстройств аутистического спектра**

№ *	Характеристика	Локализация	№ *	Характеристика	Локализация	№ *	Характеристика	Локализация
1.1	Делеция	1p36	7.4	RELN	7q22	15.3	дупликация	15q11–15q13
1.2	ассоциация	1q21–1q23	7.5	MET	7q31	15.4	ассоциация	15q22–15q26
1.3	DISC1	1q42	7.6	делеция	7q31	16.1	TSC2	16p13
2.1	NRXN1	2p16	7.7	ассоциация	7q32–7q34	16.2	делеция	16p11
2.2	Делеция	2q24	7.8	CADPS2	7q31	16.3	дупликация	16p11
2.3	ассоциация	2q24–2q31	7.9	ассоциация	7q34–7q36	16.4	делеция	16q21
2.4	SLC25A12	2q24	7.10	CNTNAP2	7q35–7q36	17.1	делеция	17p12
2.5	Делеция	2q37	7.11	EN2	7q36	17.2	дупликация	17p12
3.1	OXTR	3p25	8.1	дупликация	8p23	17.3	SLC6A4	17q11
3.2	Делеция	3p14	9.1	ассоциация	9p24	17.4	ассоциация	17q11–17q21
3.3	дупликация	3p14	9.2	делеция	9q12	17.5	ITGB3	17q21
3.4	ассоциация	3q22	9.3	ассоциация	9q33	19.1	ассоциация	19p13
3.5	ассоциация	3q25–3q27	9.4	ассоциация	9q34	20.1	делеция	20p13
3.6	Делеция	3q27–3q28	9.5	TSC1	9q34	20.2	делеция	20p13
4.1	Делеция	4q21	10.1	PTEN	10p14–10p15	21.1	ассоциация	21q11
4.2	Делеция	4q21–4q23	10.2	делеция	10q11–10q21	21.2	делеция	21q22
4.3	ассоциация	4q22–4q25	10.3	дупликация	10q23	22.1	делеция	22q13
4.4	Делеция	4q35	11.1	ассоциация	11p12–11p13	22.2	SHANK3	22q13
5.1	ассоциация	5p15	11.2	DHCR7	11q13	X.1	NLGN4X	Xp22
5.2	ассоциация	5p13–5q11	11.3	ассоциация	11q13–11q14	X.2	NLGN3	Xq13
5.3	ассоциация	5q12	12.1	CACNA1C	12p13	X.3	ассоциация	Xq21–Xq25
6.1	GRIK2	6q21	12.2	AVPR1A	12q14–12q15	X.4	дупликация	Xq24
6.2	ANKK1	6q23	13.1	дупликация	13q14	X.5	FMR1	Xq27
7.1	Делеция	7p21	14.1	ассоциация	14q23	X.6	MECP2	Xq28
7.2	Делеция	7q11	15.1	UBE3A	15q11			
7.3	ассоциация	7q22–7q32	15.2	GABRB3	15q12			

*Примечание.* \* – №: первая цифра – номер хромосомы; вторая – число и номер нарушения в данной хромосоме (Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю., 2013).

В ряде исследований обсуждается роль окситоциновых рецепторов (OXTR) в развитии аутизма (Gregory S.G., Connelly J.J, Towers A.J. et al., 2009). Так, было установлено, что у лиц с аутизмом имеется делеция гена OXTR материнского происхождения. С другой стороны, авторы отмечают, что у некоторых пациентов с аутизмом делеция отсутствовала, но отмечалось повышенное метилирование гена OXTR. Кроме того, была изучена экспрессия OXTR в клетках

периферической крови и коры височной доли головного мозга. В результате была выявлена сниженная экспрессия гена OXTR у лиц с аутизмом по сравнению с контрольной группой. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что эпигенетические изменения, которые приводят к аутизму (эффект подавления экспрессии гена OXTR), проявляются на ранних этапах развития. Исследования с участием европеоидов и монголоидов Китая также

дали основания для возможности связывания делеции гена OXTR с аутизмом (Wermter AK, Kamp-Becker I, Hesse P, Schulte-Körne G, Strauch K, Remschmidt H (September 2009)).

Большинство работ по изучению расстройств аутистического спектра посвящено изучению генов, продукты которых принимают участие в формировании и функционировании ЦНС. Это могут быть мутации в генах нейротрансмиттеров, белков, участвующих в транспорте нейротрансмиттеров, рецепторов постсинаптических клеток, белков, контролирующих межклеточные взаимодействия и миграцию нейронов во время развития мозга.

Исследования 2012 года показали, что с развитием аутизма связаны сотни небольших мутаций, а не только гены высокого риска. Каждое из подобных генетических изменений встречается редко, однако все вместе эти мутации отвечают примерно за четверть случаев аутизма. Более того, многие из них – это мутации de novo, то есть спонтанные мутации.

Это мутации, которые есть в генетическом коде детей, но их нет в генетическом коде родителей. Вероятно, что эти мутации возникли в сперматозоиде, яйцеклетке или на ранних стадиях развития эмбриона. Более того, эти исследования показали, что небольшие мутации чаще

встречаются у детей, родившихся у родителей более старшего возраста, особенно у отцов старшего возраста (Kong A, Frigge ML, Masson G, et al.; Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al.; O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al.; Neale BM, Kou Y, Liu L, et al.)

В четырех статьях, опубликованных разными исследовательскими командами в журнале Nature, ученые использовали установление последовательности ДНК, чтобы проанализировать геномы семей, где есть один ребенок с аутизмом. Ученые искали изменения de novo в активной, кодирующей белки, части генома (составляет примерно 2% от общего генома). Все четыре исследования определили, что такие мутации значительно чаще встречаются у людей с аутизмом. Это повышает вероятность, что у них окажется затронутым один или несколько генов, которые отвечают за раннее развитие мозга. Исследования также предполагают, что такие небольшие мутации чаще встречаются у детей отцов более старшего возраста, это значит, что они могут быть связаны со спонтанными мутациями в сперматозоидах отца. (Kong A, Frigge ML, Masson G, et al.; Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al.; O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al.; Neale BM, Kou Y, Liu L, et al.)

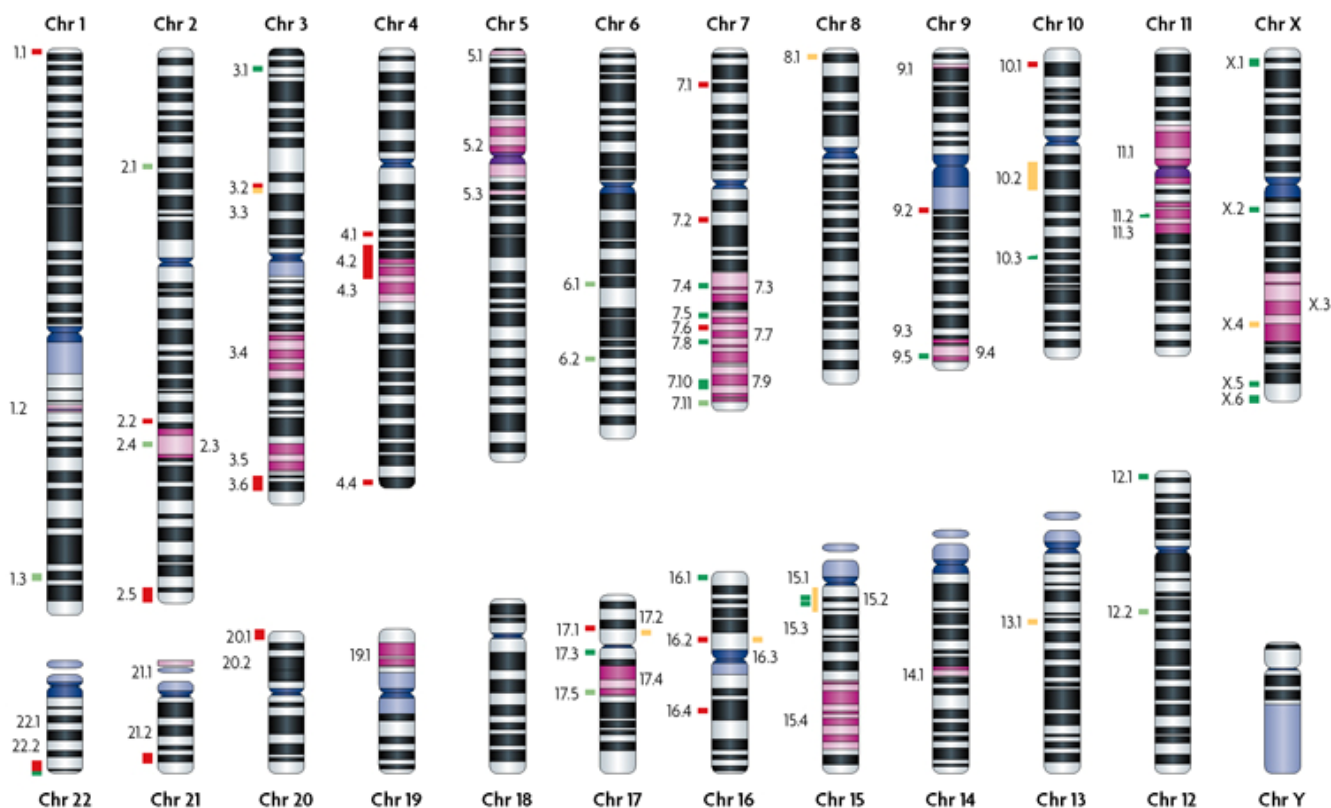


Рис. Выделены локусы, вовлечённые в этиологию аутизма (Бретта С. Абрахамса и Даниэля Х. Гешвинда «Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology»)

Локусы, вовлечённые в этиологию аутизма (Бретта С. Абрахамса и Даниэля Х. Гешвинда  
«Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology»)

№	Характеристика	Позиция	№	Характеристика	Позиция	№	Характеристика	Позиция
1.1	Утрата	1p36	7.4	<i>RELN</i>	7q22	15.3	Приращение	15q11–15q13
1.2	Связь	1q21–1q23	7.5	<i>MET</i>	7q31	15.4	Связь	15q22–15q26
1.3	<i>DISC1</i>	1q42	7.6	Утрата	7q31	16.1	<i>TSC2</i>	16p13
2.1	<i>NRXN1</i>	2p16	7.7	Связь	7q32–7q34	16.2	Утрата	16p11
2.2	Утрата	2q24	7.8	<i>CADPS2</i>	7q31	16.3	Приращение	16p11
2.3	Связь	2q24–2q31	7.9	Связь	7q34–7q36	16.4	Утрата	16q21
2.4	<i>SLC25A12</i>	2q24	7.10	<i>CNTNAP2</i>	7q35–7q36	17.1	Утрата	17p12
2.5	Утрата	2q37	7.11	<i>EN2</i>	7q36	17.2	Приращение	17p12
3.1	<i>OXTR</i>	3p25	8.1	Приращение	8p23	17.3	<i>SLC6A4</i>	17q11
3.2	Утрата	3p14	9.1	Связь	9p24	17.4	Связь	17q11–17q21
3.3	Приращение	3p14	9.2	Утрата	9q12	17.5	<i>ITGB3</i>	17q21
3.4	Связь	3q22	9.3	Связь	9q33	19.1	Связь	19p13
3.5	Связь	3q25–3q27	9.4	Связь	9q34	20.1	Утрата	20p13
3.6	Утрата	3q27–3q28	9.5	<i>TSC1</i>	9q34	20.2	Утрата	20p13
4.1	Утрата	4q21	10.1	Утрата	10p14–10p15	21.1	Связь	21q11
4.2	Утрата	4q21–4q23	10.2	Приращение	10q11–10q21	21.2	Утрата	21q22
4.3	Связь	4q22–4q25	10.3	<i>PTEN</i>	10q23	22.1	Утрата	22q13
4.4	Утрата	4q35	11.1	Связь	11p12–11p13	22.2	<i>SHANK3</i>	22q13
5.1	Связь	5p15	11.2	<i>DHCR7</i>	11q13	X.1	<i>NLGN4X</i>	Xp22
5.2	Связь	5p13–5q11	11.3	Связь	11q13–11q14	X.2	<i>NLGN3</i>	Xq13
5.3	Связь	5q12	12.1	<i>SACNA1C</i>	12p13	X.3	Связь	Xq21–Xq25
6.1	<i>GRIK2</i>	6q21	12.2	<i>AVPR1A</i>	12q14–12q15	X.4	Приращение	Xq24
6.2	<i>AHII</i>	6q23	13.1	Приращение	13q14	X.5	<i>FMRI</i>	Xq27
7.1	Утрата	7p21	14.1	Связь	14q23	X.6	<i>MECP2</i>	Xq28
7.2	Утрата	7q11	15.1	<i>UBE3A</i>	15q11			
7.3	Связь	7q22–7q32	15.2	<i>GABRB3</i>	15q12			

Цифры в колонках таблицы, содержащих идентификационные номера, соответствуют цифрам на схематических изображениях отдельных хромосом на рис. 1: *AHII* (полное название «Abelson helper intergration site 1»); *AVPR1A* кодирует рецептор 1А аргинина-вазопрессина; *SACNA1C* – компонент управляемых напряжением кальциевых каналов L-типа; *CADPS2* – Ca<sup>2+</sup>-dependent activator protein for secretion 2; *CNTNAP2* – трансмембранный контактин-ассоциированно-подобный белок 2; *DHCR7* – 7-дегидрохолестерин-редуктазу; *DISC1* – белок «нарушенный при шизофрении-1»; *EN2* – белок «engrailed homeobox 2»; *FMRI* – белок «fragile X mental retardation 1»; *GABRB3* – А-рецептор-бета-3 гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); *GRIK2* – glutamate receptor ionotropic kainate 2 precursor; *ITGB3* – интегрин бета-3; *MECP2* – метил-СрG-связывающий белок 2; *MET*– met прото-онкоген; *NLGN3* – нейролигин-3; *NLGN4X* – белок «neuroligin 4 X-linked»; *NRXN1* – нейрексин-1; *OXTR* – рецептор окситоцина; *PTEN* – гомолог фосфатазы и тензина; *RELN* – рилин; *SHANK3* – белок «SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3»; *SLC25A12* – solute carrier family 25 (митохондриальный переносчик Аралар) member 12; *SLC6A4* – solute carrier family 6 (транспортёр нейромедиатора серотонина) member 4; *TSC1* ответственен за туберозный склероз 1-го типа; *TSC2* – за уберозный склероз 2-го типа; *UBE3A* кодирует белок убиквитин-лигазы Е3А.

3. Экспансия тринуклеотидных повторов – это патологическое состояние (вариант генетической мутации), характеризующийся появлением в ДНК повторов тринуклеотидов, которые могут приводить к дезорганизации функционирования ДНК или синтезу патологического белка, накапливающегося в клетках, что приводит к их гибели. Экспансия тринуклеотидных повторов при-

водит к развитию синдрома Мартина-Белла, сопровождающегося аутичным расстройством поведения.

4. Митохондриальные болезни – связаны с мутациями митохондриальной или ядерной ДНК (мтДНК или яДНК), с врожденной недостаточностью митохондриальных ферментов тканевого дыхания, а также со вторичными структурно-

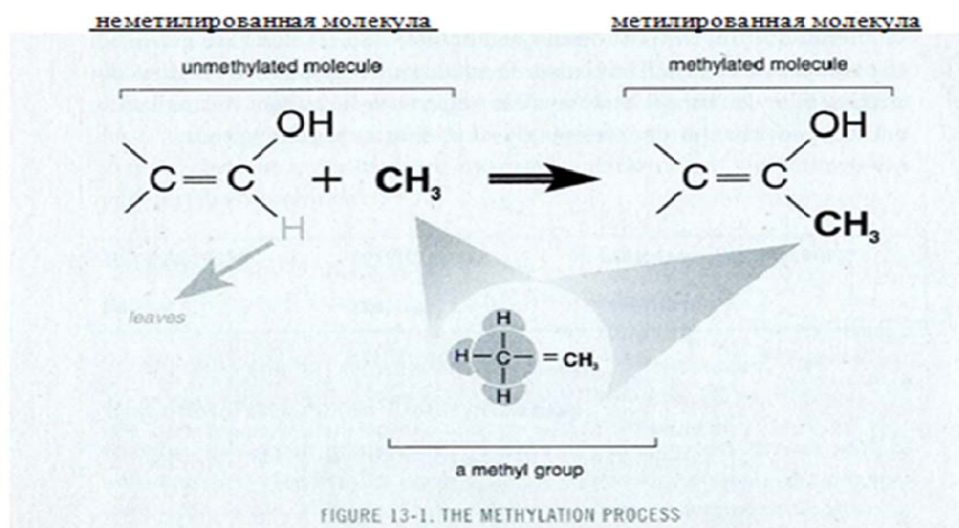
функциональными митохондриальными нарушениями (эндо- или экзогенными). У значительного количества пациентов с аутизмом, исследования обнаружили свидетельства митохондриальной дисфункции без классических признаков, присущих митохондриальной болезни (Daniel A. Rossignol, J. Jeffrey Bradstreet). Одно из первых исследований, предположивших митохондриальную дисфункцию при аутизме, использовало магнитно-резонансную спектроскопию для исследования энергетического метаболизма в мозгу пациентов с аутизмом путём измерения уровней фосфокреатина, АТФ, АДФ и неорганических фосфатов и дальнейшего сравнения этих уровней с нейротипичными пациентами. Эксперимент показал, что фосфокреатин был ниже в группе с аутизмом, что согласуется с увеличенным расходом фосфокреатина для поддержки уровня АТФ (аденозин трифосфат) в головном мозге, и эти данные коррелировали с речевыми нарушениями и нейрофизиологическими проблемами. Нарушения функции митохондрий может также снизить уровень глутатиона и привести к хроническим желудочно-кишечным проблемам, судорогам и мышечной гипотонии у аутистов.

5. Эпигенетические эффекты – возникают под воздействием экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на экспрессию генов без нарушения структуры геномной ДНК. По мнению ряда учёных (Schanen N.C., 2009), эпигенетические модификации, включающие метилирование

цитозина и посттрансляционную модификацию гистонов, обуславливают механизмы модулирования экспрессии генов, на которые могут влиять и некоторые факторы внешней среды. Классическим примером регуляции экспрессии генов с помощью эпигенетических механизмов является геномный импринтинг. Выявлены также гены, экспрессия которых регулируется с помощью метилирования ДНК, включая RELN (один из генов-кандидатов аутизма). Поскольку метилирование ДНК может быть модифицировано под влиянием мутаций при контакте беременной женщины с некоторыми веществами или подобно контакту в постнатальном периоде, то это позволяет сделать вывод о наличии взаимосвязи между экспрессией генов и влиянием факторов внешней среды.

По нашему мнению, изучение эпигенетических механизмов, принимающих участие в развитии аутизма, открывает перспективы для разработки лечения этой патологии.

*Метилирование* – простой химический процесс, при котором метильная группа (атом углерода и три атома водорода) связывается с другими молекулами (рис. 1). Аномальное метилирование ведет к нарушениям на протяжении всей жизни, от зачатия нового организма до смерти. Эта простая биохимическая реакция имеет большое значение для синтеза ДНК, «включения» и «выключения» генов в клетке, детоксикации и обмена веществ.



←  
выбывает

метильная группа

РИСУНОК 1. ПРОЦЕСС МЕТИЛИРОВАНИЯ

Метилирование признано главным модификатором генома, центральным путем всех метаболических событий в жизнедеятельности организма.

Оптимизация функции метилирования, по мнению Элліса С.Д. (2010), становится моделью для управления генетическим полиморфизмом, который оказывает влияние на многие важные биологические события в организме.

Функция метилирования:

- Метилирование ДНК необходимо для поддержания дифференциальной экспрессии отцовской и материнской копии генов, подверженных геномному импринтингу.

- Для стабильного сайленсинга генов на неактивной X-хромосоме.

- От метилирования ДНК зависят стабильная транскрипционная репрессия провирусных геномов и эндогенных ретротранспозонов.

- Метилирование ДНК участвует в установлении и поддержании тканеспецифичных паттернов экспрессии генов в ходе развития.

- Отсутствие метилирования ДНК уменьшает надежность поддержания числа хромосом, что приводит к хромосомным aberrациям.

Целостность систем метилирования определяет в значительной степени геномное, а значит и психическое, и физическое и репродуктивное здоровье. Появились исследования, которые проливают свет на то, как факторы внешней среды могут индуцировать эпигенетические изменения, которые могут иметь длительные биологические эффекты (En Li, Adrian Bira, 2010).

Метилирование также помогает организму избавиться от токсинов тяжелых металлов, в том числе от ртути, свинца, сурьмы и мышьяка. Если метилирование у ребёнка нарушено, эти токсичные металлы накапливаются, что негативно влияет на многие функции организма. Если химический анализ волос на содержание минералов выявляет повышенный уровень токсичных тяжёлых металлов в организме, это говорит о нарушении метилирования.

Нарушения метаболизма фолатов влияют на стабильность ДНК, причём двумя способами. Первый относится к синтезу нуклеотидов *de novo*. Низкий уровень 5,10-метилентетрагидрофолата приводит к подавлению синтеза тимидилата. Как следствие, увеличивается соотношение уридин/тимин, повышая вероятность ошибочной встройки уридина при синтезе ДНК. Устранение уридина ДНК-гликозилазой может приводить к одно- и двуцепочечным разрывам. К тому же несбалансированный нуклеотидный пул нарушает процессы репарации, приводя к повреждению ДНК.

Второй способ относится к продукции S-аденозинметионина. Недостаточный уровень S-аденозинметионина в клетке приводит к недостаточному метилированию ДНК, что вызывает нарушение хромосомной сегрегации и аномальную генную экспрессию. Гипометилирование промоторных регионов генов-супрессоров опухолей (также как гиперметилирование промоторных регионов проонкогенов) может вызывать селективный рост и трансформацию клеток. Данные процессы могут лежать в основе канцерогенеза.

Дефицит фолата, а также нарушение функции метаболизирующих гомоцистеин ферментов (MTHFR, CBS, MTR, MTRR являются ключевыми), приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием, механизм которого определяется несколькими биохимическими каналами и связан с нарушением эндотелиальной функции. Повышение уровня гомоцистеина в крови имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект, влияет на психоречевое развитие, социализацию.

Степень развития гипергомоцистеинемии зависит от содержания в рационе фолиевой кислоты, кобаламина (B12), пиридоксина (B6), рибофлавина (B2), серина, глицина, холина, бетаина, цистеина.

Идентификация нарушений фолатного цикла включает: определение наследственной мальабсорбции фолиевой кислоты, вызванной мутациями в гене, кодирующем транспортер фолиевой кислоты; дефицит формиминотрансферазы, вызванный мутацией в гене FTCD; дефицит метилентетрагидрофолат редуктазы, вызванный мутацией в гене MTHFR; дефицит функциональной метионин синтазы, как результат мутаций в гене MTR, поражающих именно метионинсинтазу (*cb1G*) или мутаций, поражающих белок метионинсинтазы редуктазы (*cb1E* из-за мутации в гене MTRR); церебральный дефицит фолиевой кислоты, вызванный мутациями в гене *folr1*; дефицит трехфункционального фермента, содержащего метилентетрагидрофолат дегидрогеназу, метилентетрагидрофолат циклогидролазу и формилтетрагидрофолат синтазу, вызванный мутациями в гене MTHFD1 (Мак Гилл, Розенблатт и др Вотчинс).

Необходимо отметить, что обмен фолатов может быть изменён вследствие нарушения их транспорта и переноса. У человека к транспортёрам фолата через мембранные барьеры относятся:

- связанный с переносом протонов транспортёр фолатов (PCFT; ген *SLC46A*), высокопроизводительная низкоаффинная система, которая опосредует поглощение пищевого фолата при низком pH в верхней части тонкой кишки, а также участвует в активном транспорте его в головной мозг;

- редуцированный переносчик фолатов (RFC; ген *SLC19A1*), двунаправленная система транспорта фолатов через мембраны;

- рецептор фолатов 1 (альфа, ген *FOLR1*), высокоаффинная система с низкой производительностью, основной транспортёр через гематоэнцефалический барьер, действует на основе эндоцитоза, также обнаружен в других органах (например, в почках);



• рецептор фолатов 2 (ген *FOLR2*), фолат-связывающий белок в плаценте, эритроцитах.

К другим причинам снижения концентрации церебральных фолатов (5-MTHF) относятся:

- негенетические причины: недостаточность пищевого фолата, резекция кишечника, рак, использование антифолатных лекарственных средств, L-дофа, печёночная недостаточность, целиакия;
- аутоантитела к рецепторам фолатов;
- недостаточность декарбоксилазы ароматической L-аминокислоты (AADC);
- недостаточность серина;
- недостаточность дигидроптеридинредуктазы (DHPR);
- митохондриальные нарушения.

Метионин и гомоцистеин играют основную роль в цитозольном переносе метильных групп. Этот перенос является основой функционирования многих метаболических путей, в т. ч. синтеза креатина, холина и адреналина, а также метилирования ДНК. Вот почему изучение уровня креатина и холина в мозге с помощью спектроскопии является чрезвычайно важным для диагностики всех нарушений и клинических признаков при подозрении на нарушения обмена метионина. В Украине больших успехов в этом методе исследования достигла профессор Рожкова З.З., с которой мы плодотворно сотрудничаем.

Нами отмечено, что гомозиготный характер полиморфизма означает более выраженную степень снижения активности фермента. Но гомозиготный генотип и гомозиготный компаунд нескольких полиморфизмов встречается реже, чем все другие комбинации генотипа. Клиническая выраженность при таких генотипах не всегда адекватна количеству вовлеченных копий. Если человек является носителем специфической мутации, то это не всегда означает, что активность определенной функции обязательно снизится.

#### ***Полиморфный вариант гена COMT V158M, H62H, 61***

Основной функцией этого гена является участие в расщеплении дофамина. Дофамин – это нейротрансмиттер, принимающий участие в формировании поведенческих реакций и внимания. Дофамин способствует появлению приятных ощущений, влияет на процессы мотивации и обучения. Дофамин вырабатывается во время позитивного мышления. COMT, подвергаясь расщеплению, приводит к образованию другого нейротрансмиттера – норэпинефрина. COMT также вовлекается в соответствующие преобразования эстрогенов в организме. Активность COMT часто ассоциируют с чувствительностью к боли, поэтому гомозиготы COMT могут быть более чувствительны к боли.

#### ***Полиморфный вариант гена VDR/Taq and VDR/Fok (витамина D рецептор)***

Панель содержит часть рецепторов витамина D, Taq а также Fok сайтов. В то время как изменение Fok было связано с регуляцией сахара в крови, изменения Taq может повлиять на уровень дофамина. По этой причине важно исследовать композицию COMT и VDR / Taq и делать выводы на основе совокупности результатов этих двух участков.

#### ***Полиморфный вариант гена MAO A R297R (моноаминоксидаза А)***

MAO участвует в расщеплении нейромедиаторов серотонина и дофамина в организме. Уровень MAO связан с настроением, дисбаланс уровня серотонина ассоциируют с депрессией, агрессией, тревогой. MAO А локализован на X-хромосоме и считается X-сцепленным признаком, который не проявляется у мужчин. Так как X-хромосома к мужчине может прийти только от матери, это означает, что MAO-мутации отца (или их отсутствие) не играет роли у сына. У женщин каждая X-хромосома наследуется от одного из родителей, что отражает MAO-статус обоих родителей.

#### ***Полиморфный вариант гена ACAT 102 (ацетил коэнзим А ацетилтрансфераза)***

ACAT играет роль в липидном обмене, способствует предотвращению накопления избыточного холестерина в определенных частях клетки в организме. ACAT также участвует в образовании энергии в организме, способствует распаду белков, жиров и углеводов из пищи. Отсутствие ACAT также может привести к истощению витамина B12, который необходим в цикле метилирования.

#### ***Полиморфный вариант гена ACE (ангиотензин конвертирующий энзим ACE)***

Различные факторы, в том числе и питание, могут влиять на активность гена ACE, изменения которого могут привести к повышенному артериальному давлению. Высокая активность ACE может быть связана с повышенной тревожностью, снижением памяти и процесса обучения, привести к выведению минералов из организма вследствие снижения экскреции натрия с мочой и калия. В ситуации хронического стресса может привести к дополнительному накоплению натрия и увеличению экскреции калия. В том случае, если функция почек нарушена, это может привести к удержанию и калия в организме.

#### ***Полиморфный вариант гена MTHFR A1298C, C677T, (метилентетрагидрофолатредуктаза)***

Продукт гена MTHFR находится на критической точке в цикле метилирования. Участвует в нормализации уровня гомоцистеина. Некоторые мутации в гене MTHFR ассоциированы с

риском сердечнососудистых заболеваний, рака, могут играть роль в изменении уровня нейромедиаторов серотонина и дофамина, а общее число сочетаний с различной патологией человека превышает 600 наименований нозологических единиц заболеваний.

**Полиморфный вариант гена *MTR A2756G/MTRR A66G, H595Y, K350A, R415T, S257T, 11* (метионинсинтеза/метионинсинтаза редуктаза)**

Эти два продукта гена работают вместе, и участвуют в превращении гомоцистеина в метионин. Повышенные уровни гомоцистеина являются факторами риска при ряде патологий, включая болезни сердца, болезнь Альцгеймера и еще 156 нозологических единиц. Как и в случае с COMT и VDR / Taq, MTR и MTRR следует изучать в паре друг с другом. Мутации в MTR могут увеличивать активность продукта этого гена так, что это приводит к большему потреблению B12 в качестве кофермента. С другой стороны, последние публикации показывают, что A66G мутации в MTRR снижает активность фермента. Независимо от того, какая теория правильна, нарушение цикла витамина B12 или активности функции метилирования в этой точке, в лечении используется витамин B12 в качестве кофактора.

**Полиморфный вариант гена *VHMT 1,2, 4,8* (бетаин гомоцистеин метилтрансфераза)**

Продукт этого гена занимает центральное место в коротком пути метилирования, осуществляет реметилирование гомоцистеина в метионин. Полиморфизмы гена могут влиять на возникновение стресса, на уровень кортизола и норэпинефрина.

**Полиморфный вариант гена *АНСУ 1,2,19* (*S* аденозилгомоцистеин гидролаза)**

Различные мутации в АНСУ могут влиять на уровни гомоцистеина, а также аммиака в организме.

**Полиморфный вариант гена *CBS C699T, A360A, N212N* (цистатионин-бета-синтаза)**

Фермент CBS в основном действует как шлюз между гомоцистеином и транссульфатированием метионина, который генерирует аммиак в организме. Следует отметить, что конечные продукты, которые создаются в конце преобразования метионина, которые чрезвычайно важны для организма – это глутатион и таурин. Но есть и побочные продукты (избыточный аммиак и сульфиты), которые являются токсичными для организма.

**Полиморфный вариант гена *SHMT C1420T* (серин гидроксиметилтрансфераза)**

Продукт этого гена участвует в синтезе новой ДНК и в превращении гомоцистеина в метионин. Эти блоки, участвуя в синтезе новой ДНК, влияют на способность регулировать продукт

этого гена, а тем самым, влияют на процесс метилирования. Это вызывает накопление гомоцистеина и дисбаланс в других промежуточных соединениях в организме.

**Полиморфный вариант гена *NOS D298E* (оксид синтаза азота)**

NOS фермент играет важную роль в детоксикации аммиака в цикле мочевины. Лица, которые гомозиготны по NOS, обладают ферментом со сниженной активностью. NOS мутации могут влиять на регуляцию CBS вплоть до увеличения уровня аммиака, который генерируется CBS.

**Полиморфный вариант гена *SUOX S370S* (сульфит оксидаза)**

Продукт этого гена способствует детоксикации сульфитов в организме. Сульфиты генерируются как естественный побочный продукт цикла метилирования, а также поступают в организм с пищей. Сульфиты в виде консервантов на основе серы, используются для предотвращения или уменьшения обесцвечивания светлых фруктов и овощей, предотвращения появлению черных пятен на креветках и омарах, подавляют рост микроорганизмов в ферментированных пищевых продуктах (например, вино), и способны поддерживать активность некоторых лекарственных препаратов. Сульфиты могут также использоваться для отбеливания пищевого крахмала, предотвращения ржавчины и накипи в бойлерах, которые используются для приготовления паровой пищи, и даже в производстве целлофана для упаковки пищевых продуктов. Один из ста людей сульфит-чувствительны, и около 5 % страдают от астмы. Человек может столкнуться с проблемой сульфит-чувствительности в любой момент жизни. Ученые не указывает точно наименьшей концентрации сульфитов, необходимых, чтобы вызвать реакцию. Затрудненное дыхание является наиболее распространенным симптомом. Сульфиты выделяют газообразный диоксид серы, который может вызвать раздражение в легких, и вызвать тяжелый приступ астмы для тех, кто страдает частыми бронхоспазмами. Сульфиты могут вызывать чувство стеснения в груди, тошноту, крапивницу и, в редких случаях, более тяжелых аллергических реакций. Мутации в SUOX могут быть фактором риска развития некоторых видов рака, включая лейкемию.

Таким образом, обзор функциональной характеристики продуктов полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла, показывает причину клинического полиморфизма аутизма вне зависимости от того, какие генотипы свойственны тому или иному пациенту. Это означает, что клинический полиморфизм аутизма, с которым мы встречаемся у каждого больного, имеет генетическое происхождение, заложенное мно-

гообразием однонуклеотидных полиморфизмов. Этот факт подчеркивает важность абсолютно персонализированного и системного подхода как в диагностике, так и в лечении и реабилитации больных с аутизмом.

Представленные данные позволяют понять, почему при аутизме в процесс вовлекаются многие органы и системы, почему нет единой молекулярной находки, которая бы позволила называться мутацией, приводящей к возникновению аутизма. ASD можно отнести к состояниям, которые развиваются вследствие проявления дезадаптации, когда геномное здоровье как многокомпонентное составляющее, нарушается и в основе этого нарушения лежит дисгармония между генетической информацией и внешней средой.

• «...действие генетических факторов осуществляется через воздействие этих факторов на уровни и активность соответствующих белков. Т.к. для активности многих белков необходимы кофакторы (производные витаминов, макро- и микроэлементы и т.д.), то достоверно установленные генетические ассоциации также указывают на пути персонализированной коррекции

дисбаланса микронутриентов путём назначения определённых монопрепаратов отдельных витаминов и минералов (нутригеномика)» *И.Ю. Торшин, О.А. Громова, 2012*

По данным ВОЗ наблюдается увеличение числа пациентов с РАС.

- 2009 г. – 1:110
- 2012 г. – 1:88
- 2014 г. – 1:68
- 2017 г. – 1:50
- каждые 20 минут регистрируется новый случай РАС

• на начало 2015 г. в мире насчитывалось 67 млн больных с РАС

• за 5 лет (с 2012 по 2017 г.) заболеваемость РАС, согласно официальным статистическим данным МОЗ Украины, возросла на 194%: с 17,0 до 48,2 на 100 000 детского населения

В настоящее время на учете в ХСМГЦ состоит 365 пациентов с разными формами РАС (дети) и 3 взрослых.

В представленной таблице видна иллюстрация вышесказанного. Наблюдается отчетливый рост случаев встречаемости РАС.

Таблица 3

**Частота встречаемости РАС за 5 лет**

	2014	2015	2016	2017	2018	за 5 лет
Количество посещений	42060	38612	39251	37726	30402	188051
из них первичных	13018	11987	12546	11603	9884	59038
<b>Аутизм детский</b>						
	2014	2015	2016	2017	2018	за 5 лет
Дети	17	106	54	58	72	307
Взрослые	-	1	-	-	-	1
Всего	-	107	54	58	72	308
<b>Аутизм атипичный</b>						
	2014	2015	2016	2017	2018	за 5 лет
Дети	-	-	9	1	4	14
Взрослые	-	-	-	2	-	2
Всего	-	-	9	3	4	16
<b>Аутичное поведение</b>						
	2014	2015	2016	2017	2018	за 5 лет
Дети	-	-	14	30	2	46
Взрослые	-	-	-	-	-	-
Всего	-	-	14	30	2	46

**Алгоритм обследования пациента с аутичным спектром нарушения поведения в ХСМГЦ:**

- Первичная консультация (сбор жалоб, анамнеза, оценка родословной и фенотипа);
- Общеклиническое обследование (клинический анализ крови, мочи, биохимический профиль, копрограмма, кал на дисбактериоз и т.д.);
- Цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови с использованием

G и C окраски, определение хромосомной нестабильности;

- Выявление метаболических нарушений (газовая хроматография мочи, ВЭЖХ аминокислот крови, лактат, аммиак, гомоцистеин, фолиевая кислота, витамин B12 крови; порфирины и биоптерины, соли тяжёлых металлов, нейротрансмиттеры и т.д.);
- Инфектологическое обследование (бактериальное, вирусологическое);

- Иммунограмма;
- Функциональные методы исследования (УЗИ, ЯМРТ головного мозга, ЭЭГ, РЭГ, ЭхоЭС, ЭМГ, МРС головного мозга);

• Биопсия мышц с определением активности митохондриальных ферментов и патоморфологическим исследованием тканей (при подозрении на митохондриальную болезнь);

- Молекулярно-генетические методы.

Необходимо ещё раз подчеркнуть, что программа обследования подбирается строго индивидуально!

### Лечение

*Целями терапии аутичных расстройств являются:*

- необходимость справляться с поведенческими и эмоциональными проблемами, которые влияют на развитие;
- способствование социальному и коммуникативному развитию ребенка с аутизмом;
- развитие интересов и особых способностей, которые проявляют многие дети с аутизмом;
- развитие адаптивных способностей и усиление когнитивных и аффективных функций для развития приспособляемости;
- оказание информационной поддержки родителям и специалистов другого профиля, наблюдающих ребенка.

Комплексное лечение состоит из специальных образовательных программ, развивающих социальные, когнитивные и разговорные навыки, диеты и медикаментозной терапии.

К основным психологическим методам коррекции аутизма относятся: организация общего позитивного фона в процессе коррекции, развитие эмоциональной сферы, коррекция негативизма, трансформация страхов, агрессий и аутоагрессий, игровая терапия, сказкотерапия, песочная терапия, структурированное обучение, программы изменения поведения, занятия с логопедом, физическая терапия и эрготерапия, монтессори.

В настоящее время в целях медикаментозной терапии применяют препараты группы ноотропов, нейрометаболиков, антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, серталиин, циталопрам и др), антиконвульсанты, психостимуляторы, что часто приводит к усилению гиперактивности; снотворные, в частности мелатонин.

Согласно данным проф. Афанасьева В. В. (2010), для получения наиболее выраженного положительного эффекта при назначении нейротропных препаратов, необходимо учитывать взаимодействие каждого препарата с определёнными рецепторными системами.

На этой основе подобраны наиболее эффективные комбинации препаратов (Афанасьев В.В., 2012):

*глиатилин +*

В6, В1, глюкоза, цитофлавин (рибоксин), церебролизин, мексидол (В1, В6, панангин), панангин, липоевая кислота, цераксон (после его введения через 20 минут дать глиатилин), актовегин, семакс, статины – усиление эффекта;

*цераксон +*

Нимодипин, мексидол – усиление эффекта;

*цитофлавин +*

Глюкоза, циклоферон, мексидол, В6, В1, папаверин, актовегин (+ В1, В6, глюкоза) – усиление эффекта;

*мексидол +*

Цераксон, цитофлавин – усиление эффекта.

Важно отметить, что распространенные и рекламируемые методики терапии расстройств спектра аутизма высокими дозами витаминов, секретин, аминокислотами, хелирование (выведение тяжелых металлов), мануальная терапия, противокандидозной терапии (рекомендации движения DAN! (Defeat Autism Now! – Победим аутизм сейчас!), не имеют убедительных научных доказательств эффективности. Полное исключение из питания всех молочных и мучных продуктов является не только значительным ограничением рациона ребенка, лишением его часто любимой еды, – у некоторых детей это может перерасти в многолетнее «зацикливание». Это не значит, что для детей с аутизмом она вообще не нужна, т.к. если у некоторых из них есть признаки пищевой аллергии, если при обследовании выявлена непереносимость глютена и/или казеина, то в таком случае им показано провести диетотерапию (О. Романчук, 2009).

Диетотерапия должна подбираться индивидуально в соответствии с выявленными метаболическими нарушениями. Основные её принципы заключаются в исключении (или ограничении) тех продуктов, в которых в наибольшем количестве содержится вещество, накапливающееся в организме (или его предшественник). И, наоборот, в случае выявленного дефицита показано усиленное его введение в рацион.

Медикаментозная терапия также опирается на диагностированные обменные нарушения (Гречанина Е.Я., Гречанина Ю.Б., 2013):

– *митохондриальная дисфункция:*

- кофакторы ферментных реакций энергетического обмена (карнитин, никотинамид, рибофлавин);
- переносчики электронов в дыхательной цепи митохондрий (коэнзим Q, янтарная кислота, цитохром С и др.);
- антиоксиданты (вит. Е, вит. С);
- димефосфон, улучшающий функции митохондрий, снижающий лактат-ацидоз.

При варианте митохондриальной патологии в условиях первичного или вторичного дефицита карнитина и транспорта жирных кислот с успехом применяется L-карнитин.

– нарушение активности ферментов фолатного цикла:

1) в питании ограничение продуктов с высоким содержанием метионина; обогащение раци-

она продуктами с высоким содержанием витаминов группы В;

2) кофакторная терапия (витамин В6, фолиевая кислота, метилкобаламин, бетаин, пантотеновая кислота, ниацин).

– аминокислородопатии: (по данным Черной В.Н., Хомяковой О.В., Коваль С.Я., 2006; лаборатории *metamatrix*, США, 013)

Таблица 4

**Особенности питания в связи с изменением уровня аминокислот**

<b>Тирозин</b>	- повышение: специальные смеси без фенилаланина и тирозина, витамин В6; - снижение: тирозин (Vita Line), витамин С, ниацин;
<b>Метионин</b>	- повышение: ограничение в рационе продуктов с высоким содержанием метионина, витамин В6, магний; - снижение: метионин
<b>Цистин</b>	- повышение: ограничение в рационе продуктов с высоким содержанием цистеина (соя, семечки, горох, мука, яйца, свинина, лосось, грецкие орехи, кукурузная мука, неочищенный рис, молоко), рибофлавин; - снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием цистеина;
<b>Аспарагиновая кислота</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагиновой кислоты (высокобелковые продукты – мясо, молочные продукты, яйца), витамин В6 (ускоряет превращение аспарагиновой кислоты в янтарную), магний, цинк; - снижение: когитум, панангин, аспаркам;
<b>Глутаминовая кислота</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутаминовой кислоты (сыр, зелёный горошек, утка, гусь, цыплёнок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукуруза, яйца, молоко, соя, треска, судак, хлеб), витамин В6 (ускоряет превращение аспарагиновой кислоты в янтарную); β-аланин; лейцин, ниацин; - снижение: глутаминовая кислота;
<b>Глутамин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутамин (сыр, зелёный горошек, утка, гусь, цыплёнок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукуруза, яйца, молоко, соя, треска, судак, хлеб), витамин В6; - снижение: глутаргин, глутамин (Vita Line);
<b>Аспарагин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагина (молоко, сыворотка, мясо, домашняя птица, яйца, рыба, морепродукты, спаржа, помидор, бобовые, орехи, семена, соя, цельные зёрна); - снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аспарагина, магний;
<b>Аланин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аланина (животные белки, авокадо, молочные продукты, овёс, зародыши пшеницы), витамин В6; - снижение: пантотеновая кислота;
<b>Лейцин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием лейцина (бурый рис, бобы, мясо, орехи, соевая и пшеничная мука), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина), витамин В6; - снижение: лейцин (таб.), ВСАА (лейцин, изолейцин и валин); лизин (Vita Line) – усиление всасывания лейцина;
<b>Изолейцин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием изолейцина (миндаль, кешью, куриное мясо, турецкий горох, яйца, рыба, чечевица, печень, мясо, рожь, большинство семян, соевые белки), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина), витамин В6; - снижение: ВСАА (лейцин, изолейцин и валин);
<b>Серин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием серина (мясные и молочные продукты, пшеничная клейковина, арахис и соевые продукты), глицина и треонина (источники серина); - снижение: витамин В6, В3 и фолиевая кислота, магний;
<b>Таурин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием таурина, метионина и цистеина, витамин Е, витамин С, коэнзим Q10; - снижение: витамин В6, таурин (Vita Line), кртал (+экстракт плодов боярышника и пустырника);

<b>Треонин (снижает мышечный тонус)</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием треонина (соя, горбуша, семга, молочные продукты, яйца, орехи, бобы); при сопутствующем дефиците метионина назначить метионин (ингибирование всасывания треонина), витамин В6, цинк;
	- снижение: витамин В3, В6, магний, лизин (Vita Line) - (улучшает всасывание треонина);
<b>Пролин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием пролина, глутаминовой кислоты и орнитина;
	- снижение: пролин (Vita Line);
<b>Гистидин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием гистидина (свинина, птица, сыр и зародыши пшеницы), низкобелковое питание;
	- снижение: АТФ-лонг (+ АТФ, калий и магний), фолиевая кислота;
<b>Аргинин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аргинина (шоколад, кокосовые орехи, молочные продукты, желатин, мясо, овес, арахис, соевые бобы, грецкие орехи, белая мука, пшеница и пшеничные зародыши, орехи, кукуруза, желатин, шоколад, изюм, овсяная крупа, кунжут); лизин (Vita Line) – ингибирование всасывания аргинина;
	- снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аргинина, аргинин (Vita Line);
<b>Валин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием валина (соя и другие бобовые, твердые сыры, икра, творог, орехи и семечки, мясо и птица, яйца, значительно меньше – в крупах и макаронах), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина), витамин В6;
	- снижение: биодобавка ВСАА (лейцин, изолейцин и валин);
<b>Глицин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глицина, витамин В6, В2, В5;
	- снижение: глицин, бетаин (т.к. его предшественником является глицин);
<b>Лизин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием лизина (рыба, птица, молоко, зародыши пшеницы, бобовые, арахис, желтки яиц), витамин В6, ниацин, витамин С;
	- снижение: лизин (Vita Line), L-карнитин (т.к. лизин является его предшественником, и дефицит лизина сопровождается дефицитом карнитина); лейцин в таб. (усиливает всасывание лизина);
<b>Триптофан</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием триптофана (мясо, рыба, творог, сыр, яйца, горох, фасоль и, особенно, соя), витамин В6, ниацин;
	- снижение: обогащение рациона углеводами, триптофан (Vita Line);
<b>Орнитин</b>	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аргинина-предшественника (шоколад, кокосовые орехи, молочные продукты, желатин, мясо, овес, арахис, соевые бобы, грецкие орехи, белая мука, пшеница и пшеничные зародыши, орехи, кукуруза, желатин, шоколад, изюм, овсяная крупа, кунжут), витамин В6, магний;
	- снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аргинина;
<b>Фенилаланин</b>	- повышение: низкобелковая диета, специальные смеси без фенилаланина и тирозина;
	- повышение: низкобелковая диета, специальные смеси без фенилаланина и тирозина;

Международная группа ученых (Gaia Novarino, Paul El-Fishawy, Hulya Kayserili, Nagwa A. Meguid, Eric M. Scott, Jana Schroth et al, 2012) не исключает, что ей удалось впервые выявить потенциально излечимую форму аутизма. Благодаря секвенированию части генома шести детей, страдающих очень редко встречающейся разновидностью заболевания, у всех была найдена мутация, из-за которой в организме очень низок уровень содержания нескольких незаменимых аминокислот, дефицит которых можно возместить специальной диетой. Работа опубликована 6 сентября в журнале *Science*.

Секвенирование их экзонов – части генетического набора, отвечающей за кодирование белков – выявило мутацию в гене BCKDK, которая инактивирует фермент BCKD-киназу. Благодаря этому ферменту в организме поддерживается

нормальный уровень трех аминокислот с разветвленной цепью – валина, лейцина и изолейцина – необходимых для синтеза ряда белков и других биологически важных компонентов. В отличие от других аминокислот, они не синтезируются организмом, а поступают с пищей. Тестирование показало, что у всех исследуемых детей после еды в крови очень низкий уровень аминокислот с разветвленной цепью. Аминокислоты с разветвленной цепью, также, как и другие виды аминокислот, преодолевают гематоэнцефалический барьер с помощью белков-транспортеров. В случае дефицита валина, лейцина и изолейцина, транспортеры начинают переносить в мозг более крупные молекулы других аминокислот, которые в итоге занимают их место. После того, как диета больных детей была обогащена валином, лейцином и изолейцином, уровень аминокислот с разветв-

ленной цепью в их крови нормализовался, однако научно подтвержденного улучшения состояния их здоровья пока получено не было. Авторы планируют провести клинические испытания диетического метода терапии этой формы аутизма, а также продолжить поиски пациентов с мутацией в гене BSKD-киназы (Mutations in BSKD-kinase Lead to a Potentially Treatable Form of Autism with Epilepsy (Science 19 October, 2012: Vol. 338 no. 6105 pp. 394-397 DOI: 10.1126/science.1224631))

- дефицит микро- и макроэлементов:

- 1) обогащение рациона продуктами с высоким содержанием дефицитного элемента;
- 2) медикаментозная терапия.

Большинство витаминов не синтезируются в организме человека. Поэтому они должны регулярно и в достаточном количестве поступать в организм с пищей или в виде препаратов. Исключения составляют витамин К, достаточное количество которого в норме синтезируется в толстом кишечнике человека за счёт деятельности бактерий, и витамин В3, синтезируемый бактериями кишечника из аминокислоты триптофана. Витамины группы В участвуют в процес-

сах метилирования, нарушение которого наиболее часто диагностируется у детей с аутизмом и аутистическим спектром нарушения поведения.

- нарушение в цикле мочевинообразования:

- 1) низкобелковая диета с ограничением в рационе белка до 1,5 г на 1 кг веса ребёнка в сутки;
- 2) препараты, улучшающие функцию печени (где происходит детоксикация аммиака) и способствующие выведению аммиака (глутаргин, гепамерц).

- нарушение окисления жирных кислот:

- 1) гипополипидемическое питание (в грудном возрасте перевод ребёнка на искусственную смесь, содержащую преимущественно среднецепочечные жирные кислоты).

Широко распространено биомедицинское лечение, основными методами которого являются:

- безглютеновая и безказеиновая диета;
- обогащение минералами и витаминами;
- антикандиозные препараты, ферменты и пробиотики;
- хелирование (выведение тяжёлых металлов);
- антиоксиданты.



Недостатками биомедицинского лечения являются:

- \* не учитываются индивидуальные особенности обмена конкретного ребёнка;
- \* не проводится мониторинг показателей обмена во время лечения

**Заключение.** Таким образом, проблема аутизма является комплексной, поликаузальной, распространенной и растущей в геометрической прогрессии. Все это заставляет решать этот воп-

рос с участием специалистов нескольких профилей – психиатров, невропатологов, генетиков и делает эту проблему важнейшей и актуальной.

## ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Аутизм / Под.ред. проф. Э.Г. Улумбекова. - М.: Гэотар-мед, 2002.
2. Аутичный ребенок: пути помощи. - М.: Теревинф, 1997. - 342 с.
3. Башина В.М. Аутизм в детстве. - М.: Медицина, 1999.
4. Богдашина О. Аутизм: определение и диагностика. - Донецк, 1999.
5. Бородина Л.Г. Опыт амбулаторной фармакотерапии детей, больных аутизмом // Аутизм и нарушения развития. - 2004. - №3.
6. Бычкова Е. Дети дождя: все об аутизме // Няня. - 2001. - № 12.
7. Веденина М.Ю., Окунева О.Н. Использование поведенческой терапии аутичных детей для формирования навыков бытовой адаптации. Сообщение II // Дефектология. - 1997. - № 3. - С. 15-20.
8. Гилберг К., Питерс Т. Аутизм: медицинские и педагогические аспекты. - СПб.: ИСПиП, 1998.
9. Грэндин Т., Скариано М.М. Отворяя двери надежды. Мой опыт преодоления аутизма. - М.: Центр лечебной педагогики, 1999.
10. Детский аутизм: Хрестоматия / Сост. Л.М. Шипицына. - СПб.: Дидактика плюс, 2001. - 368 с.
11. Жуков Д.Е. Центральные личностные функции у родителей детей с синдромом РДА // Биопсихосоц. парадигма медицины и её влияние на развитие психоневрологич. науки и практики: Мат-лы науч.-практ. конф. молодых ученых, СПб, 28 февраля - 3 марта 2002 г. - СПб.: Изд. НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2004. - 244 с.
12. Кревелен В. К проблеме аутизма // Детский аутизм: Хрестоматия. - СПб, 1997.
13. Лебединская К.С. Медикаментозная терапия раннего детского аутизма // Дефектология. - 1994. - № 2. - С. 3-8.
14. Микиртумов Б.Е., Кошавцев А.Г., Гречаный С.В. Ранний детский аутизм // Клиническая психиатрия раннего детского возраста. - СПб.: Питер, 2001. - С.121-136.
15. Никольская О.С., Баенская Е.Р., Либлинг М.М. Аутичный ребенок: пути помощи. - М.: Теревинф, 2000. - 336 с.
16. Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение. - М.: Медицина, 2003.
17. Шипицына Л.М. Детский аутизм. - М.: Дидактика Плюс, 2001.
18. Черная В.Н., Хомякова О.В., Коваль С.Я. Влияние синтетического треонина на процессы всасывания аминокислот в кишечнике. - Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского Серия «Биология, химия». Том 19 (59). 2006. № 2. С. 91-96.
19. Autism: Pathways to Recovery Dr. Amy Yasko 2004.
20. Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke. Vademecum Metabolicum, 2011.
21. Эпигенетика Эллис С.Д., Дженювейн Т., Рейнберг Д.: Техносфера, 2010. - 496 с.
22. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators. Prevalence of autism spectrum disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. MMWR Surveill Summ. 2012; 61(3): 1-19
23. Huerta M, Bishop SL, Duncan A, Hus V, Lord C. Application of DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder to Three Samples of Children With DSM-IV Diagnoses of Pervasive Developmental Disorders. Am J Psychiatry. 2012; 169(10): 1056-64
24. Hsiao EY, McBride SW, Chow J, Mazmanian SK, Patterson PH. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012; 109(30)
25. Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, et al. Maternal Smoking during Pregnancy and the Prevalence of Autism Spectrum Disorders, Using Data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. Environ Health Perspect. 2012; 120(7): 1042–1048.
26. Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature. 2012; 488(7412): 471-5.
27. Mitchell MM, Woods R, Chi LH, et al. Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder. Environ Mol Mutagen. 2012; 53(8): 589-98
28. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. Arch Gen Psychiatry. Published online Nov 2012.
29. Mutations in BCKD-kinase Lead to a Potentially Treatable Form of Autism with Epilepsy (Science 19October, 2012: Vol. 338 no. 6105 pp. 394-397 DOI: 10.1126/science.1224631).
30. Hamilton AFdC (2008). «Emulation and mimicry for social interaction: a theoretical approach to imitation in autism». *Q J Exp Psychol* 61 (1): 101–15. DOI:10.1080/17470210701508798. PMID 1803834



31. Minschew NJ, Williams DL (2007). «The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization». *Arch Neurol* 64 (7): 945-50. DOI:10.1001/archneur.64.7.945. PMID 17620483
32. Dover CJ, Le Couteur A (2007). «How to diagnose autism». *Arch Dis Child* 92 (6): 540-5. DOI:10.1136/adc.2005.086280. PMID 17515625.
33. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012; 485(7397): 237-41.;
34. Schaefer GB, Mendelsohn NJ (2008). «Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders». *Genet Med* 10 (1): 4-12. DOI:10.1097/GIM.0b013e31815efdd7. PMID 18197051. Lay summary – Medical News Today(2008-02-07).
35. Leskovec TJ, Rowles BM, Findling RL (2008). «Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents». *Harv Rev Psychiatry* 16 (2): 97–112. DOI: 10.1080/10673220802075852. PMID 18415882.
36. O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*. 2012; 485(7397): 246-50.
37. Neale BM, Kou Y, Liu L, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*. 2012; 485(7397): 242-5.)
38. Е.Я. Гречанина Аутизм. Генетические и эпигенетические проблемы. Научный журнал МОЗ України. 2013. №2(3).

Ю.Б. Гречанина

#### АУТИЗМ ЯК ПОЛІКАУЗАЛЬНИЙ РОЗЛАД

**Резюме.** У роботі розглянуті основні питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування аутизму і аутичного розладу поведінки, засновані на персоналізованому підході. Оpubліковані сучасні світові дані, що стосуються проблеми аутизму. Велика увага приділена розгляду генетичної складової аутизму. Розроблено алгоритм обстеження пацієнта з аутичним спектром порушення поведінки.

Yu.B. Grechanina

#### AUTISM AS A POLYCAUSAL DISORDERS

**Summary.** Based on the personalized approach, the main questions of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of autism and autistic disorder of behavior have been considered. The modern world data regarding autism problem have been published. A great attention has paid to consideration of a genetic component of autism. The algorithm of examination of patients with autism spectrum disorder of behavior has been developed.