

# ОГЛЯДИ

## ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР ПО АУТИЗМУ

*Гречанина Ю.Б., Белецкая С.В.*

### Введение

Аутизм в настоящее время становится одной из глобальных проблем человечества. В последние годы говорят об эпидемии аутизма по всему миру. В марте 2012 года Центр по контролю заболеваемости и профилактике США (CDC), государственное агентство по эпидемиологии, пересмотрело данные о распространенности аутизма. Новое число - 1 из 88 детей. Это на 23% больше, чем предыдущая оценка - 1 из 110 детей по данным на 2009 год. И это на 78% больше, чем оценка того же агентства на 2007 год - 1 из 150 детей. Как и ранее, большинство случаев приходится на мальчиков - аутизм встречался у 1 мальчика из 54, по сравнению с 1 девочкой из 252, то есть соотношение больных и здоровых мальчиков в скором будущем будет составлять 1:1. То есть частота встречаемости расстройств аутичного спектра выше, чем изолированных глухоты и слепоты вместе взятых, чем синдрома Дауна или детских онкозаболеваний, и частота встречаемости аутизма продолжает увеличиваться.

Эксперты предупреждают, что не стоит считать, что такая распространенность касается только детей - среди взрослых она может быть не меньше. Статистика была получена CDC на основе данных Сети мониторинга аутизма и нарушений развития, которая проводила эпидемиологический скрининг детей в различных медучреждениях в 14 американских штатах. Исследователи сети провели анализ медицинских карт и образовательных записей десятков тысяч детей в возрасте 8 лет из 14 разных регионов. Они учитывали как диагностированное расстройство аутистического спектра (РАС), так и наличие симптомов, которые подходят под такое расстройство.

В предыдущих отчетах CDC уровни распространенности сильно варьировались в зависимости от конкретного учреждения, что говорит о разнице в скрининговых программах и доступности записей. Ученые также выявили небольшую, но стабильную зависимость распространенности от этнической группы ребенка. Распространенность среди белых детей составила 1 из 83, по сравнению с 1 из 127 среди латиноамериканцев и 1 из 98 среди афроамериканцев. Это может отражать разницу в доступности скрининга и медицинских услуг в различных сообществах, а не

реальную разницу в распространении. Эксперты подчеркивают, что важно уделять внимание не только самому росту выявленных случаев, но и тем случаям, которые до сих пор не выявлены, так как это лишает детей своевременной помощи, особенно в этнических меньшинствах и среди бедного населения.

Есть косвенные указания на то, что реальный уровень распространения аутизма в США, да и в других странах, может быть еще выше. Например, в 2011 году в Южной Корее было проведено исследование среди школьников, в котором детей непосредственно обследовали, а не изучали записи о них. И в этом исследовании уровень распространения оказался 1 из 38 школьников. Две трети детей, у которых во время исследования был выявлен аутизм, не имели никакого диагноза (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.)

Учитывая эпидемиологические данные, становятся остро вопросы выработки алгоритма диагностики и тактики ведения детей с аутизмом и аутистичным спектром нарушения поведения, основанных на основных принципах современной медицины - персонализация, профилактика, партнерство, прогноз. Вселенной аутиста и его постоянным источником наблюдения является семья, а чаще всего мать. Недостаточность знаний и четкой схемы обследования и лечения детей с аутизмом порождают самостоятельный неконтрольный поиск родителями информации, в том числе, в сомнительных источниках средств массовой информации, особенно на интернет-форумах. На гребне волны повышенного информационного спроса на реабилитацию и лечение детей с аутизмом пользуются успехом специалисты, отличительной чертой которых является безапелляционность суждений, высокие неконтрольные дозировки различных препаратов, как сугубо психиатрических так и биологически активных добавок. Для того, чтобы сделать попытку проанализировать все имеющиеся подходы к трактовке, лечению, реабилитации и профилактике возникновения аутизма, необходимо их систематизировать.

Впервые термин «аутистический» был употреблен Блейлером в 1908, который использовал это слово (от греческого «autos», означающее «сам») для описания ухода от социальной жизни, наблюдающегося у взрослых людей, больных шизофренией. Но как самостоятельная проблема был впервые описан доктором Каннером в 1943 году в книге «Аутистические нарушения эмоционального контакта». Именно он определил ряд признаков, характерных всем аутистам.

В 1944 году, всего один год спустя после того, как Каннер опубликовал свою работу, австрийский терапевт Ганс Аспергер опубликовал диссертацию, посвященную «аутистической психопатии» у детей.

Долгое время аутизм считался только психиатрической или психологической проблемой, его даже путали достаточно долго с шизофренией. В 1971 г. он был окончательно отделен от шизофрении (KoIvin, 1971). В дальнейшем была доказана генетическая природа аутизма (Rutter, 1998), который занял в психиатрии то же место, что и шизофрения в отношении как тяжести, так и принципов установки диагноза.

### Определение

По данным современных авторов (Geschwind D. H. (2008), London E. (2007), Fernandez V.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.

Учитывая комплексное воздействие разнообразных факторов на формирование аутизма, существуют разные взгляды на определение самого понятия. В строго психиатрическом смысле **аутизм** — тяжёлое психическое расстройство, гетерогенный синдром, который характеризуется нарушениями в трёх сферах:

- недостаток социальных взаимодействий;
- нарушенная взаимная коммуникация;
- ограниченность интересов и повторяющийся репертуар поведения.

Помимо основной триады признаков при данной болезни может также наблюдаться умственная отсталость, эпилептиформные проявления, микроаномалии и пороки развития (Levy S.E., Mandell D.S., Schultz R.T., 2009).

У эзотериков существует альтернативное мнение, что аутисты наравне с детьми **индиго** являются представителями будущей расы людей (Нэнси Энн Тэпп, Карен Дэнрич, 2003).

### Клинико-психологические аспекты аутизма

Характерными чертами расстройств аутистического спектра являются:

1. **Нарушения коммуникации** резко затрудняют (в тяжелых случаях совсем исключают) возможность обучения, и преодоление (или хотя бы смягчение) коммуникативных проблем является первостепенной задачей, как по значению, так и по очередности решения. Следует помнить, что речь идет о нарушениях не средств и форм коммуникации (сенсорные функции, речь) и не об обеднении утаиваемого потока информации (интеллектуальная недостаточность), но о нарушениях общения как такового, нарушениях, не зависящих от желания или нежелания (капризности, невоспитанности и т.д.) аутичного ребенка.

2. **Нарушения речевого развития** при детском аутизме многообразны и являются одним из наиболее частых непосредственных поводов обращения родителей к специалисту. Среди наиболее частых симптомов следует отметить мутизм (отсутствие речи), эхоталии (повторение сказанного другим человеком), большое количество слов-штампов и фраз-штампов, «фонографическую» речь, неспособность к диалогу, неологизмы, позднее появление в речи и неправильное употребление личных местоимений (особенно «Я»), нарушения звукопроизношения и грамматического строя речи и др.

При организации воспитания и обучения детей с аутизмом необходимо учитывать их **особенности восприятия**. К таким особенностям относят гиперсензитивность, фрагментарность, гиперселективность, симультанность и трудности восприятия сукцессивно организованных (то есть разворачивающихся во времени) явлений. Сенсорная **гиперсензитивность** проявляется чаще всего в сниженном пороге дискомфорта, непереносимости раздражителей, интенсивность которых вполне приемлема для ребенка с нормальным развитием. В других случаях, словно в запредельном торможении, ребенок реагирует на сенсорные раздражители крайне слабо, парадоксально (слабый раздражитель вызывает сильный ответ, сильный раздражитель - слабый ответ) или даже не реагирует вообще. Гиперсензитивность лежит в основе некоторых страхов, наблюдаемых при аутизме.

**Фрагментарность** подразумевает неравномерность реакции на качественные характеристики сенсорных сигналов: например, повышенное внимание к цвету при относительном безразличии к форме и размеру в зрительном восприятии, высокая чувствительность к тембральным характеристикам звука в ущерб частототональным и динамическим в слуховом восприятии и т.п. На более высоком уровне это проявляется

в повышенном внимании к деталям объекта, тогда как объект как целое не воспринимается и по прямому назначению в игре не используется: ребенок часами крутит колесико машины, но ни кубики, ни песок в ней не возит и кукол в ней не катает.

4. **Неравномерность развития психических функций** является одной из наиболее характерных особенностей аутизма, что отражает ведущее место асинхронии среди механизмов развития аутистического дизонтогенеза. При детском аутизме неравномерность развития проявляется также в том, что отмечаются разнообразные по степени и спектру нарушения различных высших психических функций (память, внимание, целенаправленность и др.), нарушения силы, подвижности, устойчивости, темпа нейродинамики и др.

5. **Повышенную пресыщаемость** при аутизме связывают с низким общим, прежде всего психическим тонусом и рассматривают как механизм, ограничивающий взаимодействие с окружающим, любую деятельность на наиболее глубоком, базальном уровне. Наступление пресыщения по времени индивидуально и зависит от глубины аутистических расстройств, от характера деятельности и отношения к ней ребёнка.

6. **Стереотипное, однообразное поведение** является одной из наиболее характерных особенностей детей с аутизмом. Стереотипии проявляются очень разнообразно: в любом виде деятельности (двигательные, сенсорные, идеаторные и т.д.), в рутинных привычках и ритуалах. При аутизме стереотипии направлены в основном на аутостимуляцию и носят патологический характер; они отличаются большой стойкостью, труднопреодолимы.

7. У подавляющего большинства детей с аутизмом **слабо развита или не развита вообще способность к подражанию, имитации**, что создает значительные трудности в обучении, поскольку, прежде всего в дошкольном воспитании и в начальной школе (особенно для детей со сниженным интеллектом), показ, образец являются важнейшим способом обучения или наущения.

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 психиатрической практике применяется **Международная классификация болезней 10-го пересмотра** (1994) под рубрикой «Классификация психических и поведенческих расстройств». Она включает следующие разделы:

**F84** Общие расстройства развития

**F84.0** Детский аутизм (аутистическое расстройство, инфантильный аутизм; инфантильный психоз; синдром Каннера), при развитии до 3-летнего возраста

**F84.1** Атипичный аутизм (атипичный детский психоз; умеренная умственная отсталость с аутистическими чертами), при развитии в 3-5 лет

**F84.2** Синдром Ретта

**F84.3** Другое дезинтегративное расстройство детского возраста (дезинтегративный психоз; синдром Геллера; детская деменция; симбиотический психоз)

**F84.4** Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями

**F84.5** Синдром Аспергера; аутистическая психопатия; шизоидное расстройство детского возраста

**F84.8** Другие общие расстройства развития

**F84.9** Общее расстройство развития, неуточненное.

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».

Для психологов и педагогов особый интерес представляет классификация О. С. Никольской, Е. Р. Баенской и М. М. Либлинга (1997), построенная с учетом степени тяжести аутистических проявлений и ведущего патофизиологического синдрома. Авторами были выделены четыре группы:

- дети I группы характеризуются наиболее глубокой аффективной патологией, их поведение носит полевой характер, они мучительны, не только не владеют формами контакта, но и не испытывают потребности в нем, у них наблюдается почти полное отсутствие навыков самообслуживания;
- дети II группы отличаются более целенаправленным поведением, спонтанно у них вырабатываются самые простейшие стереотипные реакции и речевые штампы, при адекватной длительной коррекции дети могут освоить навыки самообслуживания и элементарного обучения, ведущим патофизиологическим синдромом в данной группе является отвержение окружающей реальности;
- дети III группы характеризуются большей произвольностью в поведении, в отличие от детей I и II групп, они имеют более сложные формы аффективной защиты, что проявляется в формировании патологических влечений, в компенсаторных фантазиях, у детей этой группы более высокий уровень развития речи;

- дети IV группы характеризуются менее глубоким аутистическим барьером, меньшей патологией в аффективной и сенсорной сферах, в их статусе на первый план выступают неврозоподобные расстройства, что проявляется в робости, пугливости, основным патофизиологическим синдромом является повышенная ранимость при взаимодействии с окружающими.

Данная классификация далеко не универсальна, так как в ее основе лежат психолого-педагогические наблюдения и в ней не отражены этиологические и патогенетические параметры аутизма у детей.

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

- во-первых, редакция упраздняет те формы аутизма, которые выделялись ранее, включая синдром Аспергера. Теперь любая форма аутизма имеет одно название — расстройство аутистического спектра.
- во-вторых, сейчас выделяются три вида симптоматики таких расстройств — социальные нарушения, дефицит коммуникации и повторяющееся/ограниченное поведение. Теперь в США будет выделяться 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).

Результаты исследования, проведенного на мышах летом 2012 года, могут подсказать, как именно инфекция и нарушения иммунной системы связаны с развитием аутизма.

Исследователи смоделировали на мышах материнскую инфекцию во время беременности. Результатом стала чрезмерно активная иммунная система и аутоподобное поведение у потомства. Более того, ученые смогли избавиться от некоторых видов такого поведения с помощью «перезагрузки» иммунной системы потомства путем пересадки костного мозга.

Воспалительные процессы во время беременности приводили к тому, что у потомства был пониженный уровень регуляторных Т-клеток, которые «успокаивают» иммунную систему. Хотя модель на животных имеет очень ограниченное значение, исследование предполагает, что ключевую роль в развитии аутизма может играть иммунная система матери во время беременности.

Кроме того, ученые проверили, существует ли причинно-следственная связь между проблемами иммунной системы и напоминающим аутизм поведением. Они пересадили затронутому потомству костный мозг нормальных мышей, что «вернуло» их иммунную систему к норме. Это же уменьшило поведение, напоминающее аутизм у людей.

Эксперты согласны в том, что данные, полученные на мышах, нельзя переносить на людей. Да и пересадка костного мозга – рискованная процедура, которую никогда нельзя будет использовать для лечения аутизма. Однако это важный шаг для последующего изучения связи иммунной системы и аутизма среди людей. Вполне возможно, в будущем появятся препараты для людей с аутизмом, которые будут корректировать именно иммунные нарушения. (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))

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 питанием. Одно из исследований изучало связь между аутизмом и курением во время беременности. Исследование было основано на анализе записей о новорожденных, всего в него включили более 3000 детей, у которых 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.).

Два исследования были посвящены полихлорированным бифенилам (ПХБ). Это токсические вещества, используемые в производстве, они были распространены в окружающей среде до того как Конгресс США запретил их применение в 1979 году. Одно исследование, проведенное на лабораторных культурах ткани, и другое исследование, проведенное на лабораторных крысах, показали, что ПХБ могут нарушать развитие связи между ключевыми клетками мозга. В обоих исследованиях применялась та же степень контакта с ПХБ, которая может произойти в реальных условиях. Что касается возможной связи между ПХБ и аутизмом, то другое исследование Института MIND сравнило уровни ПХБ в посмертных образцах ткани мозга людей с аутизмом и тех людей, которые были не затронуты аутизмом. Ученые обнаружили повышенное содержание одного из ПХБ – ПХБ-95 – в мозгу тех людей, у которых была форма аутизма, связанная с мутациями в хромосоме 15. Только одна из этих мутаций была связана с повышенным содержанием ПХБ, однако причины этого до сих пор неясны. Ученые предполагают, что эта мутация не дает организму выводить ПХБ, а отравление этими веществами, в свою очередь, приводит к аутизму. *Ученые также проанализировали ткань мозга на метилицию ДНК – это эпигенетический маркер, связанный со сниженной генной активностью. Исследователи обнаружили сниженную метилицию в мозгу людей с повышенным уровнем ПХБ. Это говорит о том, что нормальная активность генов в клетках мозга была «неправильно включена», и нормальные функции мозга оказались нарушены.* (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)

3. Перинатальная патология. У детей с аутизмом встречается большее число случаев повреждения мозга по сравнению с общей популяцией, возникших в период беременности, родов или

после рождения. Современными методами исследования КТ, ЯМРТ, у таких детей выявляется патология височных, реже лобных долей. Около 50% детей с аутизмом имеют те или иные признаки нарушений или дисфункций ствола мозга. При проведении ЭЭГ исследования, особенно видео ЭЭГ-мониторинга в период сна обнаруживаются патологические паттерны знаки в различных областях мозга чаще в височных, лобных и центральных областях. Частота встречаемости этих паттернов одинакова у детей с аутизмом как с высоким, так и с низким уровнем интеллектуального развития. Среди наиболее распространенных теорий, связанных с пре-, пери- и постнатальным поражением головного мозга, выделяют следующие:

- избыток нейронов, ведущий к избытку локальных связей в ключевых участках мозга (Courchesne E. et al, 2007),
- нарушение нейромиграции на ранней стадии развития (Schmitz C. et al, 2008),
- разбалансировка возбуждительно-тормозных нейросетей (Persico AM et al, 2006),
- нарушение формирования синапсов и дендритных шипиков (S Udhof TC, 2008; Kelleher RJ III et al, 2008; Tuchman R, et al, 2009),
- нарушение иммунной активности в критических периодах нейроразвития является частью механизма при некоторых формах расстройств аутистического спектра (Ashwood P. et al, 2006).

4. Вакцинация — в настоящее время существует несколько теорий относительно связи вакцинации и развития аутистических расстройств:

неблагоприятное воздействие консервантов (ртуть, в частности, её производное тимеросал); непосредственное повреждающее действие микроорганизмов живых вакцин; последующие после вакцинации аутоиммунные сдвиги (Сингх В. К., Томсон В., 2001).

5. Нарушения всасывающей функции кишечника (выявляются приблизительно у 85 % детей, страдающих аутизмом). У большинства детей аутистов есть нарушения пищеварения в виде чрезмерного роста грибов типа *Candida*, аллергия на пищевые продукты или гиперчувствительность. Кроме того, большая роль отводится дефициту металлотioneина — белка с высоким содержанием цистеина. Это вещество связывает тяжёлые металлы, подавляет рост грибов в кишечнике, а также расщепляет казеин и глютен.

6. Аутоиммунная теория развития аутизма (Singh VK, 2004 г.). Автор предполагает, что вызванная вирусами аутоиммунная реакция, направленная на миелин развивающегося мозга, может повредить анатомическое развитие нервных путей у детей, больных аутизмом. Возможность такого предположения основана на том, что скорость передачи нервных импульсов в существенной степени зависит от структурных особенностей изолирующей миелиновой оболочки, которая соединяет нервные волокна, и диаметра аксона. Анатомические изменения могут в конечном счете привести к пожизненным нарушениям высших психических функций, таких как обучение, память, коммуникация, социальные взаимоотношения и т.д.

Таблица 1

## Синдромы ассоциированные с аутизмом

№	Синдромы	Гены, ассоциированные с синдромами	Процент пациентов с синдромами, сопровождающиеся с аутизмом	Процент пациентов с аутизмом, которые имеют указанные симптомы
1	15q dup Синдром Ангельмана	UBI3A (и другие)	> 40	1,2
2	16p11 del	Ген неизвестен	высокая	1
3	22q del	SHANK3	высокая	1
4	Синдром кортикальной дисплазии, фокальной эпилепсии	CNTNAP2	~ 70	редкие
5	Синдром fragile X-хромосомы	FMR1	25% мужчин; 6% - женщин	1-2
6	Гобарт синдром	GOUBIRT, многие локусы	25	редкие
7	Потоцкого-Любского синдром	хромосомы UOS 17 p 11	~ 90	не известно
8	Смита-Лемли-Опица синдром		50	редкие
9	Синдром Ретта		Все индивидуумы, имеющие синдром Ретта	~ 0,5
10	Тимоти синдром		60-80	неизвестно
11	Туберозный склероз		20	-1

7. Существует гипотеза, согласно которой повреждение клеток мозга и рост числа случаев аутизма могут быть связаны с загрязнением атмосферы выхлопными газами автомобилей. Исследователи медицинского факультета Университета Южной Калифорнии проследили, что среди детей, рожденных матерями, живущими в пределах 300 метров от крупной автомагистрали в Лос-Анджелесе или Сан-Франциско, вероятность аутизма вдвое выше, независимо от пола и этнической принадлежности самого ребенка, возраста матери, влияния табачного дыма и прочих факторов. Выводы были опубликованы в 2012 г. в журнале *Environmental Health Perspectives*. По существующей на сегодня доказанной теории причина эпидемии аутизма и других хронических заболеваний — нарастающее количество тяжелых металлов в окружающей среде (свинец, кадмий, мышьяк и 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.)

К генетическим причинам развития аутизма относятся:

1. Хромосомная патология и хромосомный полиморфизм. Хромосомная патология представлена числовыми и структурными аномалиями, аутичные расстройства наблюдаются при изменении количества как аутосом так и половых хромосом.

Хромосомный полиморфизм представляет собой экстремальное увеличение или уменьшение размеров гетерохроматиновых участков хромосом, инверсии этих участков (частичные или полные), а также двойные или увеличенные спутники (или спутничные нити) хромосом. Ряд исследователей отмечают экстремальные хромосомные варианты у детей с врожденными пороками развития, с синдромом Дауна и другой хромосомной патологией, у детей с аутизмом (С.Г. Ворсанова, В.Ю. Воинова, И.Ю. Юров, О.С. Куринная, И.А. Демидова, Ю.Б. Юров, 2009 г.).

2. 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, Поттоцкого-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 придается обнаружению так называемых «генов-кандидатов», мутации в которых наиболее часто (но не всегда) ассоциируются с аутизмом. За последние годы было идентифицировано несколько десятков ге-

нов-кандидатов и несколько сотен хромосомных аномалий (геномных перестроек) при аутизме.

В ряде исследований обсуждается роль окситоциновых рецепторов (OXTR) в развитие 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 (Wennter 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.

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,





№	Характеристика	Позиція	№	Характеристика	Позиція	№	Характер
1.1	Утрата	1p36	7.4	<i>RELN</i>	7q22	15.3	Приращение
1.2	Связь	1q21–1q23	7.5	<i>MET</i>	7q31	15.4	Связь
1.3	<i>DISC1</i>	1q42	7.6	Утрата	7q31	16.1	<i>TSC2</i>
2.1	<i>NRXN1</i>	2p16	7.7	Связь	7q32–7q34	16.2	Утрата
2.2	Утрата	2q24	7.8	<i>CADPS2</i>	7q31	16.3	Приращение
2.3	Связь	2q24–2q31	7.9	Связь	7q34–7q36	16.4	Утрата
2.4	<i>SLC25A12</i>	2q24	7.10	<i>CNTNAP2</i>	7q35–7q36	17.1	Утрата
2.5	Утрата	2q37	7.11	<i>EN2</i>	7q36	17.2	Приращение
3.1	<i>OXTK</i>	3p25	8.1	Приращение	8p23	17.3	<i>SLC6A4</i>
3.2	Утрата	3p14	9.1	Связь	9p24	17.4	Связь
3.3	Приращение	3p14	9.2	Утрата	9q12	17.5	<i>ITGB3</i>
3.4	Связь	3q22	9.3	Связь	9q33	19.1	Связь
3.5	Связь	3q25–3q27	9.4	Связь	9q34	20.1	Утрата
3.6	Утрата	3q27–3q28	9.5	<i>TSC1</i>	9q34	20.2	Утрата
4.1	Утрата	4q21	10.1	Утрата	10p14–10p15	21.1	Связь
4.2	Утрата	4q21–4q23	10.2	Приращение	10q11–10q21	21.2	Утрата
4.3	Связь	4q22–4q25	10.3	<i>PTEN</i>	10q23	22.1	Утрата
4.4	Утрата	4q35	11.1	Связь	11p12–11p13	22.2	<i>SHANK3</i>
5.1	Связь	5p15	11.2	<i>DHCR7</i>	11q13	X.1	<i>NLGN4X</i>
5.2	Связь	5p13–5q11	11.3	Связь	11q13–11q14	X.2	<i>NLGN3</i>
5.3	Связь	5q12	12.1	<i>SACNA1C</i>	12p13	X.3	Связь
6.1	<i>SKIK2</i>	6q21	12.2	<i>AVPR1A</i>	12q14–12q15	X.4	Приращение
6.2	<i>AHH</i>	6q23	13.1	Приращение	13q14	X.5	<i>FMRI</i>
7.1	Утрата	7p21	14.1	Связь	14q23	X.6	<i>MECP2</i>
7.2	Утрата	7q11	15.1	<i>UBE3A</i>	15q11		
7.3	Связь	7q22–7q32	15.2	<i>GABRB3</i>	15q12		

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 оказался затронут 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. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012; 488(7412): 471-5.; 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.; 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.; 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.)

Выделенные локусы, вовлечённые в этиологию аутизма (Бретта С. Абрахамса и Даниэля Х. Гешвинда «Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology») (рис. 1):

Цифры в колонках таблицы, содержащих идентификационные номера, соответствуют цифрам на схематических изображениях отдельных хромосом. *AHH* (полное название «Abelson helper intergration site 1»); *AVPR1A* кодирует рецептор 1A аргининавазопрессина; *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* — A- рецептор-бета-3 гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); *GRIK2* — glutamate receptor ionotropic kainate 2 precursor; *ITGB3* — интегрин бета-3; *MECP2* — метил-СpG-связывающий белок 2; *MET* — met прото-онкоген; *NLGN3* — нейролигин-3; *NLGN4X*— белок «neuroligin 4 X-linked»; *NRXN1*— нейрексин-1; *OXTK*— рецептор окситоцина;

*TEN* — гомолог фосфатазы и тензина; *RELN* — рилин; *SHANK3* — белок «SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3»; *SLC25A12* — solute carrier family 25 (митохондриальный переносчик Ара-лар) member 12; *SLC6A4* — solute carrier family 6 (транспортёр нейромедиатора серотонина) member 4; *TSC1* ответственен за туберозный склероз 1-го типа; *TSC2* — за туберозный склероз 2-го типа; *UBE3A* кодирует белок убиквитин-лигазы ЕЗА.

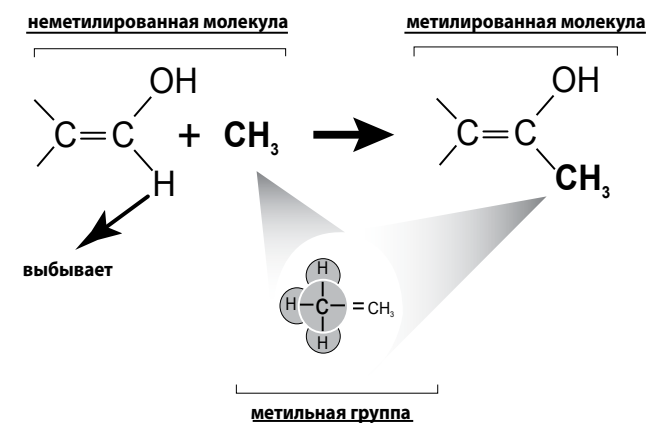
3. Экспансия тринуклеотидных повторов — это патологическое состояние (вариант генетической мутации), характеризующийся появлением в ДНК повторов тринуклеотидов, которые могут приводить к дезорганизации функционирования ДНК или синтезу патологического белка, накапливающегося в клетках, что приводит к их гибели. Экспансия тринуклеотидных повторов приводит 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 (БсБапеп N.0., 2009), эпигенетические модификации, включающие метилирование цитозина и посттрансляцион-

ную 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 подобного контакта 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 (рисунок 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.



**Рис. 2. Процесс метилирования**

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

Оптимизация функции метилирования, по мнению А. Уаэко (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 Vira, 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.

С.А. Назаренко (2004) был одним из первых отечественных ученых, глубоко изучивший проблему эпигенетических болезней. Им разработана классификация, которая позволяет увеличивать нозологический ассортимент известных

заболеваний, у которых можно предположить эпигенетическую основу (табл. 3)

Сопоставляя имеющиеся характеристики аутизма с классификацией С.А. Назаренко, было высказано мнение, что аутизм может быть отнесен к эпигенетическим болезням с нарушением эпигенетического статуса всего генома (глобальный эффект) (Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., 2013).

Все большее значение приобретает в связи с системным характером патологии изучение генного полиморфизма. Генный полиморфизм – генетическое событие, при котором изменяется строение генов и это влияет на функцию белков. Если изменяется лишь одна буква в генетическом коде, это называется однонуклеотидным полиморфизмом. Примером такого полиморфизма является полиморфные варианты генов ферментов фолатного цикла, который приобретает все больший интерес из-за его участия в эпигенетическом процессе метилирования ДНК.

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Метаболизм фолатов (производных фолиевой кислоты) – важное звено первичного метаболизма клетки. Обмен фолатов является поставщиком одноуглеродных фрагментов для та<sup>х</sup> жизненно важных клеточных процессов как регенерация метионина, биосинтез пуриновых нуклеотидов и превращение уридинмонофосфата в тимидилат, метилирование ДНК и РНК. Одноуглеродные остатки, поступающие в обмен фолатов, образуются при катаболизме некоторых аминокислот (серина, глицина, гистидина), а также при катаболизме холина. Нарушения метаболизма фолатов влияют на стабильность

Таблица 3

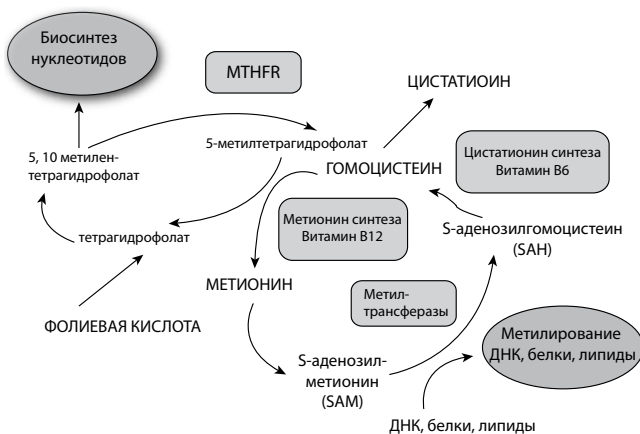
### Классификация эпигенетических болезней человека

Нарушение эпигенетического статуса отдельных участков генома (локальный эффект)	Нарушение эпигенетического статуса в генома (глобальный эффект)
1. Болезни, обусловленные унаследованными мутациями, нарушающими моноаллельную экспрессию генов — болезни геномного импринтинга (синдромы Видемана-Беквита, Прадера-Вилли, Энгельмана)	1. Болезни, обусловленные унаследованными мутациями генов, продукты которых вовлечены в поддержание уровня метилирования ДНК или модификации структуры хроматина — Синдромы Ретта, ATR-X, Рубинштейна-Тейби, Коффи Лоури
2. Болезни, обусловленные нарушенным статусом метилирования отдельных генов в результате de novo возникших мутаций в соматических клетках: а) раковые болезни, связанные с потерей импринтинга, приводящей к активации неактивного гена или подавлению экспрессии активного гена; б) раковые болезни, обусловленные гиперметилированием промоторов генов опухолевых супрессоров и их инактивацией	2. Болезни, обусловленные глобальным нарушением метилирования генома в результате de novo возникших мутаций в соматических клетках — раковые болезни, связанные с глобальным гипометилированием генома, приводящим к активации онкогенов, ретротранспозоновой хромосомной нестабильности

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 в 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 психо-речевое развитие, социализацию.



В настоящее время метаболизм фолатов признан основой метаболизма клетки (Е. Я. Гречанина и соавт., 2009; Г. Р. Акопян, 2012).

В 2008 году исследователями R. Matalon, K. Michals-Matalon, G. Bhatia, A. V. Burlina, A. P., Burlina, C. Braga, L. Fiori, M. Giovannini,

E. Grechanina, P. Novikov, J. Grady, S. K. Tying, F. Guttler установит частоты указанных полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла в Украине и определит высокую степень ассоциации с различной наследственной и не наследственной патологией. Было высказано предположение о глобальном влиянии обмена метионина на биосинтез белков и полифункциональный характер этого цикла. Такое предположение подкреплялось утверждением A. Bender et al. 2008, что аминокислота метионин играет значительную роль в эволюции, она накопилась в белках дыхательной цепи митохондрий и выступает в роли естественного антиоксиданта.

В фолатном цикле осуществляется:

- синтез нуклеиновых кислот;
- синтез биологически активных веществ: адреналина, мелатонина, креатинина, фосфолипидов, полиаминов (спермитидины и спермины), глютаминовой кислоты, дигидро-тетрагидробиоптерина, оксида азота;
- эпигенетические изменения ДНК (метилирование), РНК, хроматина, аминокислот, белков, липидов.

В настоящее время стало очевидно, что если в организме человека активность фермента фолатного цикла — метилентетрагидрофолатредуктазы снижена, это приводит к нарушению метилирования (включения и выключения генной активности) и тогда запускаются многие наследственные и мультифакториальные синдромы.

Гречаниной Е. Я. и соавт. проведено исследование частоты выявления полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла в нашей популяции (табл. 4).

Таблица 4

Частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов C677T MTHFR и A66G MTRR (n=4586)

Полиморфизмы	Генотипы и аллели	Популяционная выборка n=200, %	Выборка пациентов n=4586, %	Ожидаемая частота генотипов, %
C677T MTHFR	CT	40.7	1994/43,48	1926,12/ 42
	TT	7.04	416/9,07	412,74/9
	CC	52.26	2175/47,42	2247,14/49
	T	27.39	30,81	
A66G MTRR	AG	43.0	2015/43,93	2248,05/ 49
	GG	35.5	1615/35,21	1490,0/32,5
	AA	21.5	955/20,82	847,95/ 18,5
	G	57.0	57,18	
A2756G MTR (965)	AG		334/34,61	341,8/35,4
	GG		55/5,69	51,0/5,3
	AA		552/57,20	572,2/ 59,3
	G		23,00	

Была высказана и подтверждена гипотеза: недостаточность металльных групп вследствие снижения активности ферментов фолатного цикла, может влиять на эпигенетический статус,

приводя к запуску епігенетических нарушений. В сложном механизме регуляций активности генома значительную роль играют епігенетические модификаторы. Снижение активности ферментов фолатного цикла и недостаточность кофакторов сопровождаются нарушением метилирования, а дефект работы донора металльных групп – метионина, влечет за собой длинную цепь генетических событий, в которые вовлечены полиморфные аллели и гены, которые регулируют метаболизм фолатов и влияют на фенотипические проявления мутаций.

Степень развития гипергомоцистеинемии зависит от содержания в рационе фолиевой кислоты, кобаламина ( $B_{12}$ ), пиридоксина ( $B_6$ ), рибофлавина ( $B_2$ ), 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 (*cbiG*) или мутаций, поражающих белок метионинсинтазы редуктазы (*cbiG* 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 д-р Вотчине).

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

- связанный с переносом протонов транспортер 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 транспортер 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, печеночная недостаточность, целиакия;
- аутоантитела к рецепторам фолатов;
- недостаточность декарбоксилазы ароматической L-аминокислоты (AADC);
- недостаточность серина;
- недостаточность дигидроптеридинредуктазы (DHPR);
- митохондриальные нарушения.

В 2012 г. для *Vademecum Metabolicum* (Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke) была разработана новая классификация нарушения обмена серосодержащих аминокислот, участвующих в функционировании фолатного цикла (табл. 5).

## Классификация нарушений обмена серосодержащих аминокислот

№ п/п	Наименование заболевания
1	<i>Изолированная гиперметионинемия</i> Признаки: Зачастую протекает бессимптомно; может сопровождаться появлением запаха, напоминающего капусту, задержкой умственного развития неврологическими нарушениями, демиелинизацией Фермент: Метионинаденозилтрансфераза I/III типов; ген <i>MAT1A</i> Диагн.: ↑↑ метионин Лечение: Диета с ограничением потребления метионина Дифференциальная диагностика: Недостаточность глицин N-метилтрансферазы (gen GNMT): ↑↑ метионин, S-аденометионин; ↓ S-аденозилгомоцистеин
2	<i>Недостаточность S-аденозилгомоцистеингидролазы</i> Признаки: Прогрессирующая задержка умственного развития, неврологические нарушения, гипомиелинизация и атрофия белого вещества головного мозга Диагн.: ↑ метионин; ↑↑ S-аденометионин; S-аденозилгомоцистеин; ↑ креатинкиназа полиморфизм гена <i>AHCU</i> Лечение: Диета с ограничением потребления метионина
3	<i>Недостаточность метионинсинтазы (болезнь cblG)</i> Признаки: В <sub>12</sub> -дефицитная анемия, прогрессирующая задержка умственного развития неврологические нарушения, психиатрические расстройства Диагн.: ↑ гомоцистеин; ↑ метионин; органические кислоты (в моче): ↑ метилмалоновая кислота (нарушение обмена кобаламина) положительная проба с нитропруссидом; полиморфизм гена <i>MTR</i> Лечение: ОН-кобаламин, бетаин, фолевая кислота (в возрастных дозировках)
4	<i>Лёгкая гипергомоцистеинемия</i> Признаки: Фактор риска (в связи с недостаточностью фолата) при ранней сосудистой болезни в 30-ти и 40-летнем возрасте (инфаркты, тромбозы — не касается детского возраста); ↑ риск возникновения дефектов нервной трубки при материнской гипергомоцистеинемии Причины: гомозиготность по полиморфизму A222V (677C > T) MTHFR; дефицит фолиевой кислоты и витамина В <sub>12</sub> Диагн.: ↑ гомоцистеин крови Лечение: Фолиевая кислота, витамин В <sub>6</sub>
5	<i>Классическая гомоцистанурия</i> Признаки: Марфаноподобный внешний вид, эпилепсия, задержка умственной: развития, прогрессирующая близорукость (ранний симптом), вывих хрусталика, остеопороз, тромбозы Маниф.: Прогрессирующая болезнь, обычно начинается в школьном возрасте Фермент: Цистатионин-бета-синтаза (ген <i>CBS</i> ) Диагн.: ↑ метионин, ↑↑ гомоцистеин, ↓ цистин; положительная проба с нитропруссидом ДД: Нарушения синтеза метионина; дефекты обмена кобаламина Лечение: В <sub>6</sub> , фолиевая кислота; если это не оказывает воздействия: диета с ограничением потребления метионина, бетаин, гидроксокобаламин, витамин С
6	<i>Недостаточность сульфитоксидазы и недостаточность кофактора молибдена</i> Кофактор молибдена (MoCo) состоит из молибдена, связанного с модифицированным птериним. Он входит в состав четырёх ферментов, включая ксантиноксидоредуктазу и сульфитоксидазу (ген <i>SUOX</i> ). Биосинтез кофактора молибдена связан с тремя белками, кодируемыми генами <i>MOCS1</i> , <i>MOCS2</i> и <i>CEPH</i> . Клинические симптомы идентичны с недостаточностью кофактора молибдена и изолированной недостаточностью сульфитоксидазы (встречается реже). Признаки: Инфантильная эпилептическая энцефалопатия; прогрессирующая задержка психомоторного развития, тяжёлая микроцефалия; позже: вывих хрусталика Диагн.: Сульфитный тест (свежая моча) положительный; ↑ таурин, ↑ сульфоцистеин, ↓ цистин, ↓ гомоцистеин. <i>Недостаточность кофактора молибдена</i> : ↓↓ мочева кислота (в сыворотке), ↑↑ ксантин; мутации: <i>MOCS1</i> > <i>MOCS2</i> Лечение: отсутствие специфического лечения при недостаточности кофактора молибдена типа В (мутации <i>MOCS2</i> )
7	<i>Прочие нарушения, связанные с серосодержащими аминокислотами</i>
8	<i>Цистатионинурия (недостаточность цистатионин-гаммалазы, ген <i>CTH</i>)</i>

Метионин и гомоцистеин играют основную роль в цитозольном переносе металльных 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. Ниже приводится краткая информация о генах, которые включены в комплексную панель анализа метилирования при аутизме (Ату Уаэко, 2010).

#### ***Полиморфный вариант гена COMT U158M, 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 A 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 B<sub>12</sub>, который необходим в цикле метилирования.

#### ***Полиморфный вариант гена ACE (ангиотензин конвертирующий фермент 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 дополнительным накоплениям 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 сердечно-сосудистых 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.



**Полиморфний варіант гена *MTR A2756G/MTRR A66G, H595Y, K350A, R415T, S257T, I1* (метионинсинтеза/метионинсинтаза рвдуктаза)**

Ети два продукта гена працюють разом, і беруть участь в перетворенні гомоцистеїна в метіонін. Підвищені рівні гомоцистеїна є факторами ризику при ряду патологій, включаючи хвороби серця, хвороба Альцгеймера і ще 156 нозологічних одиниць. Як і в випадку з COMT і VDR / Taq, MTR і MTRR слід вивчати в парі друг з другом. Мутації в MTR можуть збільшувати активність продукту цього гена так, що це призводить до більшому споживанню B12 як кофактора. З іншого боку, останні публікації показують, що A66G мутації в MTRR зменшують активність фермента. Незалежно від того, яка теорія правильна, порушення циклу вітаміну B12 або активності функції метилювання в цій точці, в лікуванні використовується вітамін B12 як кофактор.

**Полиморфний варіант гена *ВНМТ 1,2,4,8* (бетаїн гомоцистеїн метилтрансфераза)**

Продукт цього гена займає центральне місце в короткому шляху метилювання, здійснює реметилювання гомоцистеїна в метіонін. Полиморфізми гена можуть впливати на виникнення стресу, на рівень кортизолу і норепінефрину.

**Полиморфний варіант гена *АНСУ 1,2,19* (*S* аденозилгомоцистеїн гідролаза)**

Різні мутації в АНСУ можуть впливати на рівні гомоцистеїна, а також аміаку в організмі.

**Полиморфний варіант гена *CBS C699T, A360A, N212N* (цистатіонін-бета-синтаза)**

Фермент CBS в основному діє як шлюз між гомоцистеїном і транссульфуванням метіоніну, який генерує аміак в організмі. Слід відзначити, що кінцеві продукти, які утворюються в кінці перетворення метіоніну, які надзвичайно важливі для організму — це глутатіон і таурин. Але є і побічні продукти (надлишок аміаку і сульфідів), які є токсичними для організму.

**Полиморфний варіант гена *SIIMT C1420T* (серії гідроксиметилтрансфераза)**

Продукт цього гена бере участь в синтезі нової ДНК і в перетворенні гомоцистеїна в метіонін. Ети блоки, беручи участь в синтезі нової ДНК, впливають на здатність регулювати продукт цього гена, а тим самим, впливають на процес метилювання. Це викликає накоплення гомоцистеїна і дисбаланс в інших проміжних зв'язках в організмі.

**Полиморфний варіант гена *NOS D298E* (оксид синтаза азота)**

NOS фермент грає важливу роль в детоксикації аміаку в циклі мочевины. Лица, які гомозиготні по NOS, мають фермент з меншою активністю. NOS мутації можуть впливати на регуляцію CBS аж до збільшення рівня аміаку, який генерується CBS.

**Полиморфний варіант гена *SUOX S3 70S* (сульфід оксид азоту)**

Продукт цього гена сприяє детоксикації сульфідів в організмі. Сульфід генерується як природний побічний продукт циклу метилювання, а також поступає в організм з їжею. Сульфід в формі консервантів на основі сірки, використовується для запобігання або зменшення обесцвечування світлих фруктів і овочів, запобігання появленню чорних плям на креветках і омарах, гальмує ріст мікроорганізмів в ферментованих їдких продуктах (наприклад, вино), і здатні підтримувати активність деяких лікарських препаратів. Сульфід може також використовуватися для відбілювання їдкого крохмалю, запобігання ржавчини і накипи в бойлерах, які використовуються для приготування парової їди, і навіть в виробництві целюлози для упакування їдких продуктів. Один з ста людей сульфід-чутливі, і близько 5% страждають від астми. Людина може зіткнутися з проблемою сульфід-чутливості в будь-який момент життя. Вчені не вказують точно найменшої концентрації сульфідів, необхідних, щоб викликати реакцію. Затруднене дихання є найбільш поширеним симптомом. Сульфід виділяє газоподібний діоксид сірки, який може викликати подразнення в легенях, і викликати важкий приступ астми для тих, хто страждає частими бронхоспазмами. Сульфід може викликати відчуття стеснення в грудях, нудоту, крапивницю і, в рідких випадках, більш важких алергічних реакцій. Мутації в SUOX можуть бути фактором ризику розвитку деяких видів раку, включаючи лейкоз.

Таким чином, огляд функціональних характеристик продуктів поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу, показує причину клінічного поліморфізму аутизму незалежно від того, який генотип характерний для даного пацієнта. Це означає, що клінічний поліморфізм аутизму, з яким ми зустрічаємося у кожного хворого, має генетичне походження, закладене різноманітністю одноступінчатих поліморфізмів. Цей факт підкреслює важливість абсолютно персоналізованого і системного підходу як в діагностиці, так і в лікуванні і реабілітації хворих з 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. А80 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.

### Клиника

#### *Синдром Ретта*

К настоящему времени большинство исследователей предполагают, что синдром Ретта — не нейродегенеративное прогрессирующее мозговое поражение, а, скорее, генетическое нарушение развития мозга, и связывают данный синдром с нарушениями в X-хромосоме. Среди других возможных механизмов наследования обсуждается также митохондриальная модель, предложенная в 1989 году Eeg-Olofsson O. и соавторами на основании найденных ими структурных изменений митохондрий и метаболических аномалий, указывающих на митохондриальную дисфункцию (примерно у 50 % девочек с синдромом Ретта обнаруживается умеренное повышение молочной и пировиноградной кислот в крови или ликворе).

Синдром Ретта представляет собой *тяжелое наследственное заболевание, сопровождающееся нарушениями нервно-психического развития*. Работы, посвященные изучению молекулярных механизмов развития синдрома Ретта, доказывают важную роль гена MECP2 в манифестации заболевания. Частота синдрома Ретта составляет 1 на 10 000–15 000 детей женского пола, а в отдельных регионах — 1 на 3000. Географическое распространение синдрома Ретта неравномерно. Отмечено скопление больных в определенных небольших сельских районах «Ретт-ареалы», что может быть связано с существующими популяционными изолятами. Такая концентрация заболевания наблюдается в Норвегии, Италии, Албании и Венгрии.

Ген MECP2 является геном-регулятором транскрипции, локализован на длинном плече X-хромосомы Xq28. Продуктом гена является метил CpO-связывающий белок, играет центральную роль в сайленсинге генов. Наряду с другими метилсвязывающими белками (MBD1, MBD2, MBD3 и MBD4), принимает участие в одной из главных модификаций генома — метилировании ДНК. Семейство метилсвязывающих белков способно только к специфическому связыванию с метилированной ДНК. Белок, в зависимости от контекста вовлекается в подавление

или активацию генов. Пока остается неизвестно, какие конкретно гены подвергаются воздействию метилсвязывающего белка, но с большой вероятностью эти гены важны для нормального функционирования ЦНС. Не все мутации гена являются патогенными, на сегодняшний день наиболее значимыми мутациями считаются восемь рекуррентных мутаций, нонсенс мутации в начале последовательности и в доменах MBD и TRD, а также крупные делеции в кодирующей последовательности этого гена. Идентифицировано несколько типов мутации: однонуклеотидные замены, крупные делеции, дупликации. Изучение функциональных последствий мутаций гена MECP2 показывает, что они приводят к изменению структуры белка, изменению его количества, потере селективности по отношению к CpG-сайтам, понижению стабильности распределения белка в клетке. В результате связывание белка оказывается неполноценным, нарушается «правильная» регуляция транскрипции. Гены, которые должны были экспрессироваться, остаются «выключенными», и наоборот, активируются те гены, которые должны были «молчать». Этот дефект, вероятно, приводит к нарушению функционирования нервных клеток.

Было замечено, что у всех пациентов с синдромом Ретта определялся особый вариант поздно реплицирующейся хромосомы X (тип C), что является следствием нарушения последовательности репликации. Синдром Ретта крайне редко встречается у лиц мужского пола, и только при наличии дополнительной X-хромосомы (XXY) в кариотипе в регулярной или мозаичной форме. Если дополнительная X-хромосома в клетках крови не обнаружена, это может быть свидетельством наличия тканевого мозаицизма. В остальных случаях наступает внутриутробная гибель плода.

Поскольку синдром Ретта относится к эпигенетическим болезням и заболеваниям с аутистическим расстройством, мы склонны считать, что эта модель подкрепляет предположения о вовлечении эпигенетических нарушений в формирование аутизма.

В ante- и перинатальный периоды развития, а также в первое полугодие жизни, развитие детей часто расценивается как нормальное. Однако во многих случаях наблюдаются врожденная гипотония, небольшое отставание в становлении основных двигательных навыков (сидения, ползания, ходьбы), которые часто либо остаются нераспознанными, либо недооцениваются.

В течении заболевания часто выявляют *четыре стадии*.

Возраст, в котором впервые отмечаются отклонения в развитии детей, колеблется от 4 месяцев до 2,5 лет; чаще всего от 6 месяцев до 1,5 лет. Первые признаки болезни включают замедление

психомоторного розвитку ребенка и темпов роста головы, потерю интереса к играм, диффузную мышечную гипотонию. Это I стадия заболевания — **стагнация**.

Далее следует **период регресса** (II стадия) нервно-психического развития, который начинается, как правило, в возрасте 1-3 лет и сопровождается приступами беспокойства, «безутешного крика», нарушением сна. В течение нескольких недель — месяцев ребенок утрачивает ранее приобретенные навыки, в частности, пропадают целенаправленные движения рук, он перестает говорить. Одновременно появляются характерные стереотипные движения, напоминающие «мытьё рук». У более чем половины детей наблюдаются аномалии дыхания в виде апноэ, чередующиеся с периодами гипервентиляции, возможно появление судорожных припадков. Важным симптомом является потеря контакта с окружающими, что часто ошибочно интерпретируется как аутизм. На этой стадии заболевание развивается столь быстро и драматично, что клиницисты нередко ставят детям диагноз энцефалита.

По окончании фазы регресса наступает III стадия, охватывающая длительный период дошкольного и раннего школьного возраста. В это время состояние детей относительно стабильно. На первый план выступают глубокая умственная отсталость, судорожные припадки, а также разнообразные экстрапирамидные расстройства, среди которых наиболее часто наблюдаются дистония мышц, атаксия, гиперкинезы и др. В то же время приступы беспокойства проходят, сон улучшается, становится возможен эмоциональный контакт с ребенком.

К концу первого десятилетия жизни начинается IV стадия — **прогрессирование двигательных нарушений**. Пациенты становятся обездвиженными, нарастают спастичность, мышечные атрофии и вторичные ортопедические деформации (в частности, сколиоз), появляются вазомоторные расстройства, особенно выраженные на нижних конечностях, отставание в росте без задержки полового созревания, а у ряда больных развивается кахексия. В то же время судороги становятся реже, возможно эмоциональное общение с больным. В таком состоянии пациенты могут пребывать десятки лет.

Подразделение синдрома Ретта на стадии является довольно условным, так как четких границ между ними выявить не удастся, и наблюдается прогрессивное течение болезни.

Ниже приведена характеристика отдельных наиболее важных клинических признаков синдрома Ретта.

**Движение рук.** Потеря (нарушение) целенаправленных движений рук, таких как манипулирование игрушками, держание бутылочки, про-

исходит чаще в возрасте 6-8 месяцев, но иногда они сохраняются до 3-4 лет. Одновременно с этим появляются отличительные стереотипные движения рук, которые наблюдаются почти все время, пока пациент бодрствует. Чаще эти движения напоминают «мытьё рук», их сжимание, стискивание, хлопки обычно на уровне груди, лица, иногда за спиной. Другими стереотипными движениями могут быть сосание или кусание рук, постукивание ими по груди или лицу. Стереотипные движения рук имеют место во всех случаях заболевания и расцениваются как наиболее характерные признаки синдрома Ретта.

**«Приобретенная» микроцефалия.** Округлость головы пробандов при рождении оценивается как нормальная. Приостановка роста головы совпадает с манифестацией заболевания и является следствием замедления роста мозга.

**Познавательная деятельность.** Больные имеют крайне ограниченные интеллектуальные, речевые и адаптивные способности. Для их оценки используются стандартные психологические тесты, которые выявляют отставание умственного развития (у большинства пациентов в возрасте от 1,5 и более лет оно оценивается ниже, чем у детей 8-месячного возраста). Дети, достигшие определенного уровня развития речи, общения и социальной адаптации, после манифестации заболевания утрачивают эти навыки. Со слов родителей, экспрессивная и импрессивная речь и социальные навыки теряются в среднем в возрасте 4-11 месяцев, а навыки самообслуживания — в 12-14 месяцев.

**Атаксия и апраксия.** Нарушения координации движений (атаксия) и затруднения в планировании действий (апраксия) охватывают как движения туловища, так и конечностей. Указанные расстройства проявляются в виде отрывистых резких движений, нарушения равновесия, тремора, ходьбы на широко расставленных негнущихся ногах с раскачиванием из стороны в сторону. Ряд пациентов при ранней манифестации заболевания не успевают приобрести навык ходьбы. Большинство детей с синдромом Ретта, умеющих ходить, постепенно теряют эту способность по мере прогрессирования болезни.

**Дыхательные расстройства.** Наиболее часто встречаются такие дыхательные аномалии, как нерегулярное дыхание, приступы гипервентиляции, апноэ продолжительностью иногда 1-2 минуты, которого достаточно, чтобы вызвать цианоз и даже обморок. Дыхательные нарушения наблюдаются только в состоянии бодрствования и отсутствуют во время сна.

**Судороги.** Около 50-80 % девочек с синдромом Ретта имеют эпилептические приступы, которые могут быть различных типов и плохо поддаваться терапии антиконвульсантами. Наиболее часто наблюдаются генерализованные тонико-клони-

ческие припадки, комплексные и простые парциальные судороги, дроп-атаки. Судорожные приступы широко варьируют по частоте, однако становятся реже по мере развития заболевания. Следует отметить наличие у пациентов парциальных неэпилептических проявлений, которые часто ошибочно интерпретируются как судороги: это апноэ, тремор, резкие движения, эпизоды пристального взгляда с замиранием двигательной активности, пароксизмальные усиления стереотипий. У больных проводился видео- и ЭЭГ-мониторинг, который позволил доказать, что перечисленные симптомы не связаны с судорожными изменениями на ЭЭГ. Таким образом, часто имеет место гипердиагностика судорог при синдроме Ретта, что ведет к необоснованному назначению антиконвульсантов.

**Сколиоз.** Искривление позвоночника имеет минимум половина пациентов с синдромом Ретта. Сколиоз является следствием дистонии мышц спины и прогрессирует по мере развития заболевания.

Практически во всех случаях, даже у тех пациентов, которые не имеют клинических судорог, наблюдаются аномалии на электроэнцефалограмме, начиная примерно с двухлетнего возраста. На фоне появления целого спектра клинических симптомов наблюдается увеличение амплитуды и снижение частоты фонового ритма в период бодрствования, а также эпилептиформные разряды, количество которых значительно больше во время сна. Такое сочетание замедления фонового ритма в период бодрствования и повышенной пароксизмальной активности во время сна существенно облегчает диагностику синдрома Ретта и может считаться его дополнительными диагностическими критериями. В большинстве случаев наблюдается характерная эволюция изменений на ЭЭГ. Примерно с шестилетнего возраста доминирует монотонный  $\alpha$ -ритм, который в дальнейшем, после 20 лет, имеет тенденцию локализации в центрально-париетальной области.

Методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии, как правило, не дают дополнительной информации о поражении ЦНС при этом заболевании. Так, при компьютерной томографии отмечена субатрофия коры головного мозга, а магнитно-резонансная томография обнаруживает билатеральную атрофию в лобно-височных областях коры больших полушарий и признаки атрофии мозжечка лишь на третьем-четвертом десятилетии жизни.

Метод позитронной эмиссионной компьютерной томографии выявил значительное снижение общего церебрального кровотока при синдроме Ретта по сравнению с контролем. Наибольшее его снижение наблюдается в префронтальной и темпоро-париетальной областях

больших полушарий, среднем мозге и верхней части мозгового ствола, что указывает на ослабление метаболизма в этих структурах и напоминает распределение мозгового кровотока у детей грудного возраста.

#### *Критерии диагностики*

Диагноз синдрома Ретта основывается на распознавании характерной клинической картины. Для этого Международной ассоциацией по изучению синдрома Ретта предложена группа диагностических критериев, которые разделены на необходимые, дополнительные и исключающие. *Классическая форма* синдрома Ретта может быть диагностирована, если у пациента присутствуют все необходимые критерии. Следует отметить, что женский пол не входит в их число, поскольку это могло бы уклонить врачей от поиска мальчиков с синдромом Ретта. Вторая группа состоит из дополнительных критериев, многие из которых обычно имеются у больных, но ни один из них не является обязательным для постановки диагноза. Третья группа — исключающие критерии, одного из которых достаточно, чтобы отвергнуть синдром Ретта у пробанда.

Диагностические критерии синдрома Ретта (по Trevathan et al., 1998) включают необходимые критерии:

- нормальные пренатальный и перинатальный периоды;
- нормальная окружность головы при рождении с последующим замедлением роста головы между 5 месяцами и 4 годами;
- потеря приобретенных целенаправленных движений рук в возрасте от 6 до 30 месяцев, связанная по времени с нарушением общения;
- глубокое повреждение экспрессивной и импрессивной речи и грубая задержка психомоторного развития;
- стереотипные движения рук, напоминающие выжимание, стискивание, хлопки, «мытьё рук», потирание, появляющиеся после потери целенаправленных движений рук;
- нарушения походки (апраксии и атаксии), выявляющиеся в возрасте 1-4 лет.

Диагноз считается предварительным до двух-пятилетнего возраста.

Хотя исследователи единодушны в том, что в развитии патологии наследственные факторы играют существенную роль, их мнения относительно механизмов наследования синдрома Ретта расходятся.

#### *Дополнительные критерии включают:*

- дыхательные расстройства в виде периодических апноэ во время бодрствования, перемежающихся гипервентиляцией, форсированного изгнания воздуха и слюны, аэрофагии;

- судорожные припадки;
- спастичность, часто сочетающуюся с дистонией и атрофией мышц;
- периферические вазомоторные расстройства,
- сколиоз,
- задержку роста,
- гипотрофичные маленькие ступни,
- электроэнцефалографические аномалии (медленный фоновый ритм в состоянии бодрствования и периодическое замедление ритма (3-5 Гц),
- эпилептиформные разряды без или с наличием клинических судорог).

*К исключительным критериям относят:*

- очевидность внутриутробной задержки роста,
- органомегалию или другие признаки болезни накопления,
- ретинопатию или атрофию дисков зрительных нервов,
- микроцефалию при рождении,
- доказательство перинатально приобретенного повреждения мозга,
- существование идентифицированного метаболического или другого прогрессирующего неврологического заболевания,
- приобретенные в результате тяжелой инфекции или черепно-мозговой травмы неврологические нарушения.

У ряда больных клинические признаки не соответствуют полностью классическому течению синдрома Ретта. Эти случаи классифицируют либо как неполные, либо как *атипичные формы заболевания*.

При неполной форме у больного присутствуют многие, но не все из необходимых симптомов. Этим характеризуются легкие варианты болезни. Атипичные формы — это случаи синдрома Ретта, которые соответствуют всем необходимым критериям диагностики, но имеют отклонения от типичного течения. В частности, при атипичной форме синдрома с ранним началом судорог эпилептические приступы являются дебютом заболевания. Атипичная форма синдрома Ретта (5%) возникает при мутации *CDKL5* в гене *Xq22*. Раннее начало эпилепсии не оказывает существенного влияния на течение и прогноз болезни, однако вызывает дифференциально-диагностические трудности. При атипичном варианте синдрома с частично сохраненной речью больные имеют некоторые речевые навыки, течение заболевания у них более мягкое, чем при классической форме, а уровень общения значительно выше. Известны также атипичные варианты синдрома с аномальным развитием ребенка с рождения, поздним началом фазы регресса, сюда же относят случаи синдрома Ретта у мальчиков.

### *Прогноз*

Диагностика синдрома Ретта стала возможна не более чем 15 лет назад, поэтому прогноз при этой патологии остается недостаточно ясным. Некоторые пациенты погибают в детском и юношеском возрасте, обычно в результате дистрофии, осложнений, связанных с нарушением вентиляции легких вследствие сколиоза, иногда во время эпилептического статуса. Однако ряд больных достигает возраста 20-30 и более лет. Часть из них обездвижены и прикованы к инвалидным коляскам, другие имеют сохранные двигательные функции; причем их состояние остается относительно стабильным с течением времени или даже наблюдается небольшая положительная динамика в ряде симптомов. Таким образом, характер течения синдрома Ретта широко варьирует.

### *Синдром Мартина-Белла*

Развитие синдрома связано с экспансией единичных тринуклеотидов (ЦГГ) в X хромосоме приводит к недостаточной экспрессии белка ПУНИ, который необходим для нормального развития нервной системы. Существует четыре основных состояния хромосомного участка подверженного нарушениям при синдроме ломкой X хромосомы, которые относятся к удлинению повторяющихся последовательностей CGG. Нормальное количество повторов (отсутствие синдрома) от 29 до 31. Премутация от 55 до 200 повторов (синдром не развивается). Полная мутация более 200 повторов (обычно от 230 до 4000) — проявляется синдромом, промежуточное состояние или аллели серой зоны от 40 до 60 повторов.

Мутация в этом гене встречается приблизительно у одного из 2000 мужчин и у одной из 259 женщин. Распространённость непосредственно заболевания приблизительно 1 из 4000 мужчин и 6000 женщин. Экспансия повторяющихся CGG кодонов в такой степени приводит к метилированию части ДНК и, как следствие, фактическому прекращению экспрессии белка РМШ. Подобное метилирование локуса РМШ в хромосоме *Xq27.3*, как предполагают, является причиной сужения X хромосомы, которая под микроскопом кажется хрупкой; в связи с этим синдром получил своё название. Мутация гена *FMR1* приводит к подавлению транскрипции белка *FMRP*. У здоровых индивидов *FMRP*, считают, регулирует значительную популяцию мРНК: *FMRP* играет важную роль в обучении и запоминании, а также принимает участие в развитии аксонов, формировании синапсов, появлении и развитии нервных связей.

Синдром ломкой X хромосомы сцепленное с полом доминантное заболевание с редуцированной пенетрантностью.

Мальчики рождаються з великою масою тіла — від 3,5 до 4 кг. Першим признаком, який змушує запідозрити захворювання — являється макроорхізм при відсутності ендокринної патології. Також є певні фенотипичні ознаки: велика голова з високим і широким лбом, довге обличчя з збільшеним підбородком, кілька зпласнених середня частина обличчя, тупий, трохи кігтовидно загнутий кінець носа. Вуха великі, іноді відтоплені, низько розташовані. Кисти і стопи широкі, дистальні фаланги пальців також широкі, суглоби мають підвищену подвижність. Шкіра нерідко гіпереластична. Часто зустрічаються світлоокрашені радужні оболонки, світлі волосся. Не обов'язково зустрічаються всі ознаки — можуть бути один або декілька.

Неврологічна симптоматика неспецифічна, визначається як і у всіх дітей з умовною затримкою. Спостерігається деяка м'язова гіпотонія, дискоординація рухів. Також можуть бути очно-двигальні, пірамідні і екстрапірамідні порушення.

Основним симптомом синдрому є інтелектуальне недорозвиття і своєрідна мова. Такі хворі говорять швидко, невпевнено, мають виражені ехолалії і персеверації (бормочуща мова). Також можуть бути порушення поведінки у вигляді агресивності, моторної затримки. Як ознаку однієї з частих психопатологічних особливостей відзначається шизофреноподібна симптоматика, що включає в себе підстригання, похлопування руками, повороти навколо своєї осі, встрясування кистями, «маневний» біг, різноманітні гримаси, монотонне хныкання.

#### **Синдром Аспергера**

Синдром Аспергера — одне з загальних (первазивних) порушень розвитку, що характеризується серйозними труднощами в соціальному взаємодії, а також обмеженим, стереотипним, повторюваним репертуаром інтересів і занять. Від раннього аутизму він відрізняється насамперед тим, що мовні і когнітивні здібності в цілому зберігаються. Синдром часто характеризується також вираженою неуклюжістю.

Хоча обличчя з синдромом Аспергера мають тенденцію до кращого когнітивного функціонування, ніж аутисти, ступінь пересічення синдрому Аспергера з високофункціональним аутизмом залишається незрозумілою. В цілому, між синдромом Аспергера і аутизмом відносно мало відмінностей у параметрах, пов'язаних з їхніми причинами.

Стандартне припущення полягає в тому, що синдром Аспергера і аутизм мають спільну причину і проявляються різними проявлен-

нями одного і того ж порушення. В опублікованому в 2008 році огляді класифікаційних досліджень робиться висновок, що результати досліджень в цілому не підтримують відмінностей між діагнозами, а найбільш помітні відмінності груп походять від відмінностей в IQ.

#### **Діагностика**

Діагноз аутизму встановлюється на основі комплексних досліджень і включає в себе консилиум лікарів декількох спеціальностей: психолога, невропатолога, психіатра, психотерапевта, педіатра, логопеда-дефектолога і генетика. Основною ознакою є характеристика поведінкових реакцій. Методиками, що надають інформацію про сферу інтересів, сферу спілкування, сприйняття, дрібної моторики, інтелектуального розвитку, мови, гри, навичках соціального поведінки, є:

- опитувальник для діагностики аутизму, адаптований варіант (Autism Diagnostic Interview - ADI-R)
- шкала спостереження для діагностики аутизму (Autism Diagnostic Observation Schedule - ADOS)
- шкала спостереження для діагностики аутизму — загальний варіант (Autism Diagnostic Observation Schedule - Generic - ADOS-G)
- шкала рейтингу дитячого аутизму (Childhood Autism Rating Scale - CARS)
- поведінковий опитувальник для діагностики аутизму (Autism Behavior Checklist - ABC)
- опитувальник батьків для діагностики аутизму (Autism Diagnostic Parents Checklist - ADPC).

*Алгоритм обстеження пацієнта з аутистичним спектром порушення поведінки в ХСМГЦ (Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., 2013):*

- Первинна консультація (збір скарг, анамнезу, оцінка родословної і фенотипа);
- Общеклінічне обстеження (клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний профіль, копрограмма, кал на дисбактеріоз і т.д.);
- Цитогенетичне дослідження лімфоцитів периферическої крові з використанням G і C фарбування, визначення хромосомної нестабільності;
- Виявлення метаболічних порушень (газова хроматографія сечі, ВЕЖХ амінокислот крові, лактат, аміак, гомоцистеїн, фолієва кислота, вітамін B12 крові; порфірини і біоптерини, солі важких металів, нейротрансмиттери і т.д.);
- Інфектологічне обстеження (бактеріальне, вірусологічне);
- Імунограма;

- 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, серталин, 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 нейроритмопротекторов, необходимо учитывать взаимодействие каждого препарата с определёнными

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

*глиатилин +*

$V_6$ ,  $V_1$ , глюкоза, цитофлавин (рибоксин), церебролизин, мексидол ( $V_1$ ,  $V_6$ , 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,  $V_6$ ,  $V_1$ , паварин, актовегин (+  $V_1$ ,  $V_6$ , 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), мануальной терапии, протикандидозной 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 «защипывание». 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:*

1. кофакторы ферментных реакций энергетического обмена (карнитин, никотинамид, рибофлавин);
2. переносчики электронов в дыхательной цепи митохондрий (коэнзим  $Q$ , янтарная кислота, цитохром  $C$  и др.);

3. антиоксиданти (вит. Е, вит. С); димефос фон, 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 фолатного цикла:

1. в питании ограничение продуктов с высоким содержанием метионина; обогащение рациона продуктами с высоким содержанием витаминов группы В;

2. кофакторная терапия (витамин В<sub>6</sub>, фолиевая кислота, метилкобаламин, бетаин, пантотеновая кислота, ниацин).

— аминокислородопатии:

Тирозин	Повышение: специальные смеси без фенилаланина и тирозина, витамин В <sub>6</sub>
	Снижение: тирозин (Vita-Tyrosine, Vitaline), витамин С, ниацин
Метионин	Повышение: ограничение в рационе продуктов с высоким содержанием метионина, витамин В <sub>6</sub> , магний
	снижение: метионин
Цистин	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
Аспарагиновая кислота	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагиновой кислоты (высокобелковые продукты — мясо, молочные продукты, яйца), витамин В <sub>6</sub> (ускоряет превращение аспарагиновой кислоты в янтарную), магний, цинк
	Снижение: когитум, панангин, аспаркам
Глутаминовая кислота	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутаминовой кислоты (сыр, зеленый горошек, утка, гусь, цыпленок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукуруза, яйца, молоко, соя, треска, судак, хлеб); витамин В <sub>6</sub> (ускоряет превращение аспарагиновой кислоты в янтарную), β-аланин, лейцин, ниацин
	Снижение: глутаминовая кислота
Глутамин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутамин (сыр, зеленый горошек, утка, гусь, цыпленок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукуруза, яйца, молоко, соя, треска, судак, хлеб), витамин В <sub>6</sub>
	Снижение: глутаргин, глутамин (Vitaline)
Аспарагин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагина (молоко, сыворотка, мясо, домашняя птица, яйца, рыба, морепродукты, спаржа, помидор, бобовые, орехи, семена, соя, цельные зерна)
	Снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аспарагина, магний
Аланин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аланина (животные белки, авокадо, молочные продукты, овес, зародыши пшеницы), витамин В <sub>6</sub>
	Снижение: пантотеновая кислота
Лейцин	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 В <sub>6</sub>
	Снижение: лейцин в таблетированной форме, ВСАА <sup>2</sup> (лейцин, изолейцин и валин), лизин (Vitaline) (усиление всасывания лейцина)
Изолейцин	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 В <sub>6</sub>
	Снижение: ВСАА (лейцин, изолейцин и валин)
Серин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием серина (мясные и молочные продукты, пшеничная клейковина, арахис и соевые продукты), глицина и треонина (источники серина)
	Снижение: витамины В <sub>6</sub> , В <sub>3</sub> и фолиевая кислота, магний
Таурин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием таурина, метионина и цистеина, витамины Е, С, коэнзим Q10
	Снижение: витамин В <sub>6</sub> , таурин (Vitaline), кратал (таурин + экстракт плодов боярышника и пустырника)
Треонин (снижает мышечный тонус)	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 В <sub>6</sub> , цинк;
	Снижение: витамины В <sub>3</sub> , В <sub>6</sub> , магний, лизин (Vitaline) (улучшает всасывание треонина);

Пролин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием пролина, глутаминовой кислоты и орнитина
	Снижение: пролин (Vitaline)
Гистидин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием гистидина (свинина, птица, сыр и зародыши пшеницы), низкобелковое питание
	Снижение: АТФ-лонг (АТФ, калий и магний), фолиевая кислота
Аргинин	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 (Vitaline) (ингибирование всасывания аргинина)
	Снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аргинина, аргинин (Vitaline)
Валин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием валина (соя и другие бобовые, твердые сыры, икра, творог, орехи и семечки, мясо и птица, яйца, значительно меньше валина в крупах и макаронах), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина), витамин В <sub>6</sub>
	Снижение: ВСАА (лейцин, изолейцин и валин)
Глицин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глицина, витамины В <sub>6</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub>
	Снижение: глицин, бетаин (глицин является его предшественником)
Лизин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием лизина (рыба, птица, молоко, зародыши пшеницы, бобовые, арахис, желтки яиц), витамин В <sub>6</sub> , ниацин, витамин С
	Снижение: лизин (Vitaline), L-карнитин (лизин является его предшественником и его дефицит сопровождается дефицитом карнитина); лейцин в таблетированной форме (усиливает всасывание лизина)
Триптофан	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием триптофана (мясо, рыба, творог, сыр, яйца, горох, фасоль и, особенно, соя), витамин В <sub>6</sub> , ниацин
	Снижение: обогащение рациона углеводами, триптофан (Vitaline)
Орнитин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аргинина — предшественника орнитина (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 В <sub>6</sub> , магний
	Снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аргинина
Фенилаланин	Повышение: низкобелковая диета, специальные смеси без фенилаланина и тирозина
	Снижение: препараты фенилаланина и тирозина

Международная группа ученых 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 по-

ступают 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 гемэнцефалический 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 разветвленной 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 *BCKD*-киназы (*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)

— дефіцит мікро- і макроелементов:

1. обогашення раціону продуктами з високим вмістом дефіцитного елемента;
2. медикаментозна терапія.

Більшість вітамінів не синтезуються в організмі людини. Тому вони повинні регулярно і в достатньому кількості надходити в організм з їжею або в вигляді препаратів.

Відхилення складають вітамін К, достатню кількість якого в нормі синтезується в товстому кишечнику людини за рахунок діяльності бактерій, і вітамін В<sub>3</sub>, синтезується бактеріями кишечника з амінокислоти триптофану. Вітаміни групи В беруть участь в процесах метилювання, порушення якого найчастіше діагностується у дітей з аутизмом і аутистичним спектром порушення поведінки.

— порушення в циклі мочевинообрання:

1. низькобелкова дієта з обмеженням в раціоні білка до 1, 5 г на 1 кг ваги дитини в добу;
2. препарати, покращують функцію печінки (де відбувається детоксикація аміаку) і сприяють виведенню аміаку (глутаргін, гепамерц).

— порушення окислення жирних кислот:

1. гіполіпідемічне харчування (в грудному віці переводити дитину на штучну суміш, що містить переважно середньцепочкові жирні кислоти).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аутизм / Під ред. проф. Э. Г. Улумбекова. — М. : Гэотар-мед, 2002.
2. Башина В. М. Аутизм в дитинстві / В. М. Башина. — М. : Медицина, 1999. — 240 с.
3. Богдашина О. Аутизм: визначення і діагностика / О. Богдашина. — Донецьк : ООО Лебедь, 1999. — 112 с.
4. Бородин Л. Г. Досвід амбулаторної фармакотерапії дітей, хворих аутизмом // Аутизм і порушення розвитку. — 2004. — № 3 — С. .
5. Бычкова Е. Діти дождя: все об аутизмі / Е. Бычкова // Няня. — 2001. — № 12. — С. 14.
6. Веденина М. Ю. Використання поведінчею терапії аутичних дітей для формування навичок побутової адаптації. Сповідання II / М. Ю. Веденина, О. Н. Окунева // Дефектологія. — 1997. — № 3. — С. 15–20.
7. Гилберт К. Аутизм: медичні і педагогічні аспекти / К. Гилберт, Т. Питерс. — СПб. : ИСПиП, 1998. — 124 с.
8. Грэндин Т. Відкриваючи двері надії. Мій досвід подолання аутизму / Т. Грэндин, М. М. Скариано. — М. : Центр лікувальної педагогіки, 1999. — 228 с.

Широко розповсюджене біомедичне лікування, основними методами якого є:

- безглютенова і безказеїнова дієта;
- обогашення мінералами і вітамінами;
- антикандидозні препарати, ферменти і пробіотики;
- хелірування (виведення важких металів).



Недостатками біомедичного лікування є:

- не беруться до уваги індивідуальні особливості обміну конкретного дитини;
- не проводиться моніторинг показувачів обміну в час лікування.

9. Жуков Д. Е. Центральні особистісні функції у батьків дітей з синдромом РДА // Біопсихосоц. парадигма медицини і її вплив на розвиток психоневрологіч. науки і практики : матеріали науч.-практ. конф. молодих учених (СПб, 28 лютого — 3 березня 2002 г.) — СПб. : Изд. НИПНИ ім. В. М. Бехтерева, 2004. — 244 с.
10. Кривелен В. К проблемі аутизму // Дитячий аутизм : Хрестоматія ; Сост. Л. М. Шипицька. — СПб. : Міжнародний університет сім'ї і дитини ім. Р. Валленберга, 1997 — 254 с.
11. Лебедінська К. С. Медикаментозна терапія раннього дитячого аутизму / К. С. Лебедінська // Дефектологія. — 1994. — № 2. — С. 3–8.
12. Микиртумов Б.Е. Ранній дитячий аутизм / Б. Е. Микиртумов, А. Г. Кошавцев, С. В. Гречаний // Клінічна психіатрія раннього дитячого віку. — СПб. : Питер, 2001. — С. 121–136.
13. Никольська О.С. Аутичний дитина: шляхи допомоги / О. С. Никольська, Е. Р. Баєнська, М. М. Либ-

- линг. — М. : Теревинф, 2000. — 336 с — (Особый ребёнок).
14. Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение / Х. Ремшмидт ; [Пер.с нем.]. — М. : Медицина, 2003. — 120 с.
  15. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма / С. Г. Ворсанова Ю. Б. Юров, А. П. Сильванович [и др.] // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — № 4, — С. 356–367.
  16. Черная В. Н. Влияние синтетического треонина на процессы всасывания аминокислот в кишечнике / В. Н. Черная, О. В. Хомякова, С. Я. Коваль // *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского ; серия «Биология, химия»*. — 2006. — Т. 19 (59), № 2. — С. 91–96.
  17. Шипицына Л. М. Детский аутизм. Хрестоматия / Учебное пособие для студ. высш. и сред. пед., психол. и мед. учеб. заведений. Сост. Л. М. Шипицына / Ин-т спец. педагогики и психологии, Междунар. ун-т семьи и ребенка им. Р. Валленберга ; 2-е изд. — СПб. : Дидактика Плюс, 2001. — 368 с.
  18. Эпигенетика / [под ред.: С. Д. Эллис, Т. Дженювейн, Д. Рейнберг]. — М. : Техносфера, 2010. — 496 с.
  19. Abrahams B. S. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology / B. S. Abrahams, D. H. Geschwind // *Nat. Rev. Genet.* — 2008. — Vol. 9, N 5. — P. 341–355.
  20. Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorders / M. Huerta, S. L. Bishop, A. Duncan [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 2012. — Vol. 169, N 10. — P. 1056–1064.
  21. 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 / Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators ; [U.S. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention] // *MMWR Surveillance Summaries*. — 2012. — Vol. 61, N 3. — P. 1–19
  22. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism / S. J. Sanders, M. T. Murtha, A. R. Gupta [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 485, N 7397. — P. 237–241.
  23. Dover C. J. How to diagnose autism / C. J. Dover, A. Le Couteur // 2007. — *Arch. Dis. Child.* — Vol. 92, N 6. — P. 540–545.
  24. Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level / A. K. Wermter, I. Kamp-Becker, P. Hesse [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2010. — Vol. 153B, N 2. — P. 629–639.
  25. Hamilton A. F. Emulation and mimicry for social interaction: a theoretical approach to imitation in autism / A. F. Hamilton // *Q. J. Exp. Psychol. (Hove)*. — Vol. 61, N 1. — P. 101–115.
  26. Hoffmann G. F. *Vademecum metabolicum: diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism* / G. F. Hoffmann, J. Zschocke. — 3rd ed. — Stuttgart : Schattauer Verlag, 2011 — 184 p.
  27. Leskovec T. J. Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents / T. J. Leskovec, B. M. Rowles, R. L. Findling // 2008. — *Harv. Rev. Psychiatry*. — Vol. 16, N 2. — P. 97–112.
  28. Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder / M. M. Mitchell, R. Woods, L. H. Chi [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen.* — 2012. — Vol. 5, N 8. — P. 589–598.
  29. Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network / A. E. Kalkbrenner, J. M. Braun, M. S. Durkin [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2012. — Vol. 120, N 7. — P. 1042–1048.
  30. Minshew N. J. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization / N. J. Minshew, D. L. Williams // *Arch. Neurol.* — 2007. — Vol. 64, N 7. — P. 945–950.
  31. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation / E. Y. Hsiao, S. W. McBride, J. Chow [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2012. — Vol. 109, N 31. — P. 12776–12781.
  32. Mutations in BCKD-kinase lead to a potentially treatable form of autism with epilepsy / G. Novarino, P. El-Fishawy, H. Kayserili [et al.] // *Science*. — 2012. — Vol. 338, N 6105. — P. 394–397.
  33. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders / B. M. Neale, Y. Kou, L. Liu [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 485, N 7397. — P. 242–245.
  34. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk / A. Kong, M. L. Frigge, G. Masson [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 488, N 7412. — P. 471–475.
  35. Rossignol D. A. Evidence of mitochondrial dysfunction in autism and implications for treatment / D. A. Rossignol, J. J. Bradstreet // *Am. J. Biochem. Biotech.* — 2008. — Vol. 4, N 2. — P. 208–221.
  36. Schaefer G. B. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders / G. B. Schaefer, N. J. Mendelsohn // *Genet. Med.* — 2008. — Vol. 10, N 1. — P. 4–12.
  37. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations / B. J. O'Roak, L. Vives, S. Girirajan [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 485, N 7397. — P. 246–250.
  38. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism / H. E. Volk, F. Lurmann, B. Penfold [et al.] // *JAMA Psychiatry*. — 2013. — Vol. 70, N 1. — P. 71–77.
  39. Yasko A. Autism: pathways to recovery / Dr. Amy Yasko. Bethel, Maine, 2004. — 228 p. — (Neurological Research Institute).