
ІНШІ НОЗОЛОГІЇ

УДК 159.922.76-056.34:616.896

Т.О. Богуцька

ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ЕТІОЛОГІЇ АУТИЗМУ

Представлено короткий огляд досліджень етіології аутизму. Розглянуто роль генетичних та середовищних факторів у виникненні даної патології. Етіологія аутизму свідчить про те, що дана патологія викликана специфічною взаємодією середовищних та генетичних факторів.

Ключові слова: аутизм, етіологія, генетичні фактори, середовищні фактори.

Предлагается краткий обзор исследований этиологии аутизма. Рассмотрено роль генетических и средовых факторов в возникновении этой патологии. Этиология аутизма свидетельствует о том, что эта патология возникла вследствие специфического взаимодействия средовых и генетических факторов.

Ключевые слова: аутизм, этиология, генетические факторы, средовые факторы.

Аналіз літературних джерел свідчить про те, що на сьогоднішній день не існує єдиної точки зору стосовно генезу аутизму в цілому, та раннього дитячого аутизму (РДА) зокрема, і багато аспектів цієї аномалії залишаються незрозумілими [2, 6, 9].

Вивчення причин та сутності аутизму тісно пов'язане з основними етапами дослідження даної патології. Перший, донозологічний період, припадає на кінець XIX – початок XX сторіч і характеризується окремими згадками про дітей зі схильністю до усамітнення та відсторонення. Другому (доканнерівському) періоду, що припадає на 20 – 40 р.р. XX сторіччя, притаманний розгляд даних відхилень в контексті можливості виявлення у дітей шизофренії. Третій період (каннерівський) – з 1943 р. по 1970 р. - ознаменувався значною кількістю фундаментальних досліджень і публікацій з даної проблеми. Вперше РДА в 1943 р. був описаний Л.Каннером, в 1944 р. незалежно від нього Г. Аспергером, а в 1947р. – С.С. Мухінім. Були висунуті концепції органічного походження РДА, поліетіологічності аутизму(сукупність органічних та реактивних механізмів, порушень взаємодій між дитиною і середовищем в цілому, та між дитиною і матір'ю зокрема. Четвертий період (післяканнерівський), характеризується тим, що аутизм став розглядатися як неспецифічний синдром різної етіології [1, 4].

На даний момент, продовжуються комплексні дослідження аутизму з

врахуванням досягнень психології, нейрофізіології, біохімії, генетики, психіатрії та неврології.

Тривалий час вважалось, що аутизм має психогенну природу і, зокрема, є наслідком патологічного формування особистості дитини в умовах пригнічення її психічної активності авторитарною матір'ю. Протягом останніх десятиріч з'явилися данні, що розкривають роль генетичних та середовищних механізмів в етіології аутизму.

Було показано, що аутизм зустрічається з однаковою частотою у всіх народів та в усіх соціальних прошарках. Діагностується дана патологія найчастіше у хлопчиків; співвідношення між хлопчиками та дівчатками приблизно складає 4:1. Частота аутизму складає 4 – 5 на 10 000 дітей, тобто 0,04 – 0,05 %, але при врахуванні дітей із синдромами, що супроводжуються розумовою відсталістю і ускладнені аутизмом, його частота досягає 20 на 10 000 [1, 4, 9].

Як відомо, аутизм є варіантом аномального психічного розвитку, який виявляється уже в перші роки життя дитини. Основною ознакою аутизму є порушення контакту дитини з оточуючим світом, і перш за все з людьми. Також однією з перших ознак даної патології є відсутність зорового контакту, відштовхувачий погляд, перевага периферичного зору над центральним при збереженні зорової функції. Типовою є рання поява страхів – дитина боїться всього нового, хворобливо реагує навіть на незначні зміни в своєму оточенні, лякається нових речей, іграшок. Уже на першому році життя спостерігається синдром тотожності: найменша зміна обстановки навколо дитини викликає у неї плач. Таку ж реакцію викликає і поява нових страв в харчовому раціоні. Ще однією ознакою аутизму є відставання у мовленні. На самих ранніх етапах домовленнєвий розвиток може протікати нормально, а в 18 – 24 місяці він різко сповільнюється; в присутності дорослого дитина перестає вимовляти слова або словосполучення, які вимовляла раніше. Крім цього, у дітей можуть спостерігатися різноманітні мовленнєві порушення – від мутизму (повної втрати мовлення) до підвищеного вербалізму, що виявляється у вибіркового ставленні до певних слів та виразів (дитина постійно вимовляє слова або склади, що їй сподобалися). Найбільш чітко аутизм виявляється на третьому році життя [3,4, 6].

Найважливішою особливістю дитячого аутизму (зокрема РДА Канера) є особливий асинхронний тип затримки розвитку. Це проявляється, по-перше, в тому, що одночасно мають місце ознаки і ретардації, і акселерації в окремих, обмежених галузях (музиці, математиці тощо). По-друге, у дитини з аутизмом спостерігається порушення ієрархії психічного, мовленнєвого та емоційного дозрівання[5].

Важливо диференціювати аутизм як варіант психічного дизонтогенезу від різних синдромів аутизму при деяких нервово-психічних захворюваннях. Аналіз літературних джерел свідчить, що в даний час виділяють два основні варіанти аутизму: аутизм Каннера як своєрідну аномалію психічного розвитку та синдром аутизму (парааутизм) при дитячій шизофренії, органічній патології мозку, вроджених дефектах обміну (фенілкетонурії, гістидинемії, мукополісахаридозах та ін.), прогресуючих дегенеративних захворюваннях.

Показано, що майже усі згадані органічні захворювання супроводжуються інтелектуальною недостатністю різного рівня. В чисельних літературних джерелах зазначається, що є проблеми з діагностикою аутизму, оскільки в ранньому віці його складно відрізнити від вродженої дитячої нервовості – невропатії [1, 2, 4].

При невропатії, як і при аутизмі, діти характеризуються низьким фізичним і психічним тонусом, підвищеною чутливістю, вибірковістю у контактах, можуть спостерігатись коливання настрою, страхи, рухові стереотипії. Але при невропатії відсутня основна ознака аутизму – замкнутість. Діти з невропатією прагнуть до контакту і всі негативні поведінкові реакції є психологічно зрозумілими.

Як уже зазначалось, етіологія аутизму є складною, і у багатьох випадках першопричина появи даної патології є незрозумілою. Прийнято вважати, що аутизм є гетерогенним порушенням, яке діагностується на основі великої кількості критеріїв. Ряд дослідників пропонують ділити синдром на пов'язаний з генетичними змінами і негенетичними. З точки зору клінічних характеристик, відмінностей між цими двома групами практично немає. До негенетичних відносять фактори, що негативно впливають на розвиток мозку, і в першу чергу це стосується пренатального періоду. Генетичні форми аутизму пов'язують з мутаціями генів, які контролюють розвиток мозку. І генетичні, і негенетичні чинники впливають на одні і тіж самі ділянки та центри мозку [6, 7, 8].

Однією із найпоширеніших негенетичних причин аутизму є пренатальна вірусна інфекція. Як зазначають більшість дослідників, насамперед це стосується краснухи, енцефалопатії та цитомегаловірусу [2, 8, 10, 11]. У деяких випадках аутизм пов'язаний з впливом ряду негативних факторів на початку вагітності. Найбільш небезпечними серед них є талідомід, вальпроєва кислота, важкі метали, ретиноїди та ін.. Дані речовини призводять до патології розвитку нервової трубки, в тому числі це стосується зменшення кількості клітин Пуркін'є в мозочку. Ряд дослідників показали, що дефіцит вітаміну А, як і його надлишок, протягом вагітності асоціюються зі специфічним дефектом нервової трубки, характерним для аутизму. Тератогенний вплив мають і інші ретиноїди, включаючи ізотретіонін, що використовується при лікуванні онко- та шкірних захворювань. Слід зазначити, що на сьогодні виділено або синтезовано більш ніж 10000 ретиноїдів [7]. Результатом такого впливу є порушення функціонування центральної нервової системи. Дійсно, для більшості хворих на аутизм характерними є ознаки дисфункцій мозку, і близько половини з них мають електроенцефалограми із відхиленнями [11].

Дослідження сімей дітей з даною патологією та використання близнюкового методу дало можливість ряду дослідників виявити генетичну складову етіології широкого спектру аутистичних змін [2, 8, 11]. Четверта частина випадків аутизму асоціювалась узгаданих авторів з таким генетичним порушенням як ламка X – хромосома або з інфекційними захворюваннями. Генетичні дослідження показали існування зв'язку між аутизмом та такими маркерами розвитку мозку, як c-Harvey-gas онкогена генEN2 (). Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкіна [2] також звертають увагу на

вірогідність зв'язку РДА з хромосомною патологією - синдромом Дауна, дубль У, синдромом ламкої Х- хромосоми, а також обговорюють механізм аутосомно-рецесивної передачі даної патології. Серед сиблінгів частота аутизму становить 1:35 – 37, що в 50 разів перевищує частоту даного показника в загальній популяції. І що дуже важливо, конкордатність по РДА у дизиготних близнюків складає 30 – 40%, а у монозиготних – 83 – 95% [9].

Нейрохімічні дослідження показали, що при аутизмі змінюється концентрація таких нейромедіаторів як дофамін, адреналін та норадреналін; спостерігались також відхилення рівні передачі окситоцину. Зазначені нейромедіатори відносяться до групи катехоламінів. Дослідження показали, що у великій кількості дітей з аутизмом мають місце нестача або надлишок катехоламінів – нейромедіаторів. Порушення їх балансу призводить до зміни настрою та рівня активності дитини. В. Волш пов'язує ці процеси з функціонуванням катехол-о-метилтрансферази (КОМТ). КОМТ допомагає переносити метилову групу до дофаміна, адреналіна та норадреналіна. Низький рівень функціонування КОМТ є причиною зростання концентрації дофаміна, адреналіна та норадреналіна, а надмірний призводить до зниження рівня зазначених речовин [8, 11].

В свою чергу, дофамін широко відомий як нейромедіатор, що має різнобічний вплив на ЦНС. Він допомагає координувати наші рухи, відіграє одну із ключових ролей в процесах запам'ятовування, уваги та вирішення завдань. Дофамін широко відомий як нейромедіатор, пов'язаний із бажаннями та їх задоволенням. Одним із клінічних методів оцінки рівня дофаміну є підрахунок кількості кліпань повіками за хвилину. В середньому цей показник складає 15 – 30 за хвилину. Чим більше дофаміну, тим вищим є цей показник, чим менше – навпаки [8].

А. Шварц [8] також підкреслює, що стан здоров'я та особливості поведінки при аутизмі пов'язані з генетичними дефектами, в результаті яких порушується процес передачі метилової групи від однієї сполуки до іншої. Насамперед, це стосується мутації такого фермента як МТНFR (метилентетрагідрофолатредуктаза). Цей ензим сприяє приєднанню метилової групи до фолієвої кислоти, що забезпечує перехід останньої з неактивної в активну форму. Утворена сполука віддає приєднану метилову групу вітаміну В₁₂, результатом чого є утворення метилВ₁₂. Пізніше зазначена метилова група приєднується до гомоцистеїна, в результаті чого утворюється метіонін – життєвоважлива амінокислота. Наслідком дисфункції таких ензимів як метилтетрагідрофолатредуктаза та метіонінсинтетаза є недостатній рівень метіоніну, що в свою чергу призводить до чисельної кількості порушень на біохімічному рівні. Метіонін також є необхідною ланкою в процесі синтезу цистеїну, при нестачі якого продукується недостатня кількість глутатіону. Останній є антиоксидантом – надзвичайно важливою субстанцією, що запобігає шкідливому впливу вільних радикалів (в першу чергу знешкоджує меркурій та інші токсичні метали). Слід зазначити, що даний момент метилВ₁₂ використовується в процесі біокорекції аутизму, і опубліковані

матеріали свідчать про високу ефективність даного препарату [12, 13].

Загальновідомою є інформація про те, що високий рівень забруднення довкілля важкими металами є причиною великої кількості патологічних змін на різних рівнях функціонування організму. В. Волш вважає, що чисельні проблеми як на імунологічному рівні, так і на рівні функціонування мозку та шлунково-кишкового тракту, що мають місце при аутизмі, можна пояснити низьким рівнем функціонування металотіонеїну-білка, однією із головних функцій якого є захист клітин організму від важких металів [10, 11].

Металотіонеїн складається з 60 – 70 амінокислот та 7 атомів цинку. Є чотири різні типи даного білка. Захисна дія металотіонеїна полягає у його здатності замінювати цинк на такі важкі метали як меркурій, залізо, платину, алюміній та інші. Третій тип металотіонеїну локалізований в основному в мозковій тканині і відіграє важливу роль в утворенні синаптичних зв'язків між нейронами.

Привертають увагу високі концентрації металотіонеїну в мукоїдах, що продукуються клітинами шлунково-кишкового тракту. Адже саме з їжею в наш організм надходить чимала кількість важких металів. Дослідження показали, що саме таким чином, наприклад, ми щоденно отримуємо 20 мкг меркурію. Чималу загрозу для нашого організму становить і алюміній: в алюмінієвому посуді готують їжу, велика його кількість міститься у різноманітних пакуваннях для харчових продуктів. Саме тому ряд фахівців називають клітини слизових оболонок шлунково-кишкового тракту “першою лінією оборони”. Ряд вчених звертають увагу на небезпечний вплив меркурію та гідроксиду алюмінію, що входять до складу деяких вакцин, а також металів, які є компонентами такого пломбувального матеріалу як амальгама [8, 11].

Металотіонеїн присутній також в печінці, нирках, підшлунковій залозі, мозку. Досліджено, що висока концентрація металотіонеїну має місце в гіпокампі, особливо в ділянках, які відповідають за навчання, пам'ять та контроль поведінки. Наслідком порушень у функціонуванні металтонеїну є регрес у мовленні, поведінці, соціалізації та пізнавальній сфері. Насамперед це стосується дітей віком до 3 років. Згідно з В. Волш [11], після 3 років рівень зрілості мозку є достатнім для того, щоб шкідливі чинники довкілля не змогли спровокувати аутизм у дитини.

Ряд дослідників звертають увагу і на аутоімунні механізми: у дітей з аутизмом виявлено антитіла проти білків, розташованих в мієлінових структурах, а також має місце посилення еозинофільної та базофільної відповіді на IgE – опосередковану реакцію [6, 9]. Показано, що дефіцит металтонеїну також негативно впливає на імунну реактивність організму. Металтонеїн забезпечує надходження цинку до периферичних тканин, включаючи імунні клітини тимусу та лімфатичної системи. При нестачі цинку клітинний імунітет стає слабким [6, 9, 11].

Не дивлячись на очевидність ролі генетичних факторів в етіології аутизму, багато питань стосовно етіології аутизму залишаються на даний момент без однозначної відповіді. Особливо звертає на себе увагу різке зростання кількості дітей із даною патологією за останні десятиріччя.

Огляд зазначених літературних джерел не дозволяє стверджувати, що має місце “вибух” мутацій, наслідком яких і є аутизм. Очевидно, він пов’язаний з патофізіологічними процесами, що виникають в результаті взаємодії впливу негативних середовищних факторів на ранніх етапах розвитку організму та певних генетичних факторів. Як видно із представленого огляду, гетерогенність притаманна як етіології аутизму в цілому, так і його генетичній складовій зокрема.

Список використаних джерел

1. Коган В.Е. Аутизм у детей. – М.: Просвещение, 1981. – С. 14 – 35.
2. Мастюкова Е.М., Московкина А.Г. Основы генетики // Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии. – М.: Владос, 2001. – С. 321 – 333.
3. Москаленко А.А. Порушення психічного розвитку дітей – ранній дитячий аутизм// Дефектологія. – 1998. - № 2- С.89 – 92.
4. Никольская О.С. Особенности психического развития и психологическая коррекция детей, страдающих ранним детским аутизмом.- Автореф... канд. дис. – М., 1985. – С. 3 – 86.
5. Тарасун В., Хворова Г. Концепція розвитку, навчання і соціалізації дітей з аутизмом. - К., 2004. – С. 4–10.
6. Folstein S.E., Piven J. Etiology of autism: genetic influences// Pediatrics. - 1991.- May, 87(5 Pt 2). - P.767-773.
7. London E., Etzel R. The Environment as an Etiologic factor in Autism: A New Direction for Research// Environmental Health Perspectives. - 2000. - dJune, V. 108(Supl.3). – P.401-404.
8. Schwartz A. Causes. Etiology and Biochemical Abnormalities of Autism. Conference: Maximizing Children’s Potential: Treating Autism, PDD and AD(H)D. - October 10, 2004.
9. Trottier G., Srivastava L., Walker C.D. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. // J. Psychiatry Neuroscience. - 1999.- March 24(2). - P. 103–115.
10. Walsh W.J., Usman A., Tarpey J. Disordered Metal Metabolism In a Large Autism Population// Proceedings of the Amer. Psych. Assn., New Research: Abstract NR109.- New Orleans, May, 2001.
11. Walsh W.J., Usman A., Tarpey J., Kelly T. Metallothionein and Autism, Second Edition. – Naperville: Pfeiffer Treatment Center, 2002.
12. www.drneubrand.com
13. <http://www.autism-biomed.narod.ru/MethylB12.html>

Summari zesther esearch etiology of autism. The role of genetic and environmental factors in causing this disease was reviewed. The etiology of autism suggests that this disease is caused by a specific gene-environment interaction.

Key words: autism, etiology, genetic factors, environmental factors.

Отримано 13.11.2012