

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ АУТИЗМА

Ю.Б. Гречанина, Е.Я. Гречанина

Украинский институт клинической генетики, г. Харьков

**Вступление.** Аутизм - (от греческого autos - сам), по данным современных авторов, сложное нейробиологическое нарушение, тяжелое психическое расстройство, крайняя форма самоизоляции, возникающее вследствие нарушения развития мозга [3].

В 1943 году доктор Лео Канер из госпиталя Джона Хопкинса впервые описал это заболевание и дал ему название "аутизм". Практически одновременно с ним, немецкий ученый Ганс Аспергер описал легкую форму подобного нарушения, назвав его синдром Аспергера (в отличие от аутизма – нет нарушений развития речевых навыков).

Диагностическое и статистическое руководство по психическим болезням включает в себя несколько видов нарушений развития аутистического спектра:

- аутизм,
- синдром Аспергера,
- синдром Ретта,
- общее расстройство психологического развития,
- дезинтегративное расстройство.

Частота встречаемости аутизма в настоящее время составляет примерно 1:150 человек, что является более частым, чем детский рак, диабет и СПИД вместе взятые. Заболевание наблюдается во всех расовых, этнических и социальных группах, чаще страдают мальчики [15].

Аутизм также можно разделить на синдромальный и несиндромальный — в первом случае состояние ассоциировано с тяжелой или крайней умственной отсталостью, во втором – с наследственным синдромом с клиническим полиморфизмом, таким как туберозный склероз и др. [5].

Имеются данные о связи аутизма с геном **CNTNAP2**, кодирующим трансмембранный "контактин-ассоциированно-подобный белок-2", который чаще всего обнаруживается в миелинизированных аксонах совместно с калиевыми каналами. Возможной ролью CNTNAP2 является участие в локальной дифференциации аксона на отдельные функциональные субдомены. Ген CNTNAP2 картирован на 7-й хромосоме и является одним из крупнейших в человеческом геноме [1, 13].

Имеются данные о хромосомных мутациях, связанных с развитием аутизма (рис. 1).

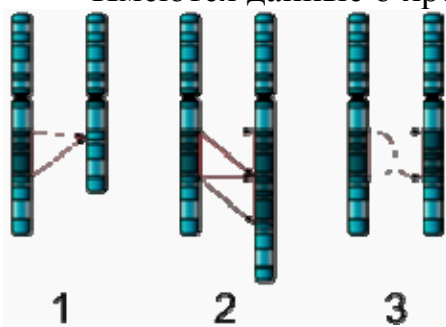


Рис.1. Хромосомные мутации, связанные с развитием аутизма: делеции (1), дупликации (2) и инверсии (3)

Принимается во внимание и наличие эпигенетических факторов, модифицирующих экспрессию генов [20]. Обнаружено множество генов-кандидатов, однако эффект каждого из них очень мал [17]. Причиной появления большого числа аутистов в здоровых семьях могут быть вариации числа копий — спонтанные делеции и дупликации геномных участков при мейозе [6].

Существуют следующие гипотезы развития аутизма:

- Избыток нейронов, ведущий к избытку локальных связей в ключевых участках мозга [7];
- Нарушение нейромиграции на ранней стадии развития [22];
- Разбалансировка возбуждительно-тормозных нейросетей [18];
- Нарушение формирования синапсов и дендритных шипиков, например, при взаимодействии с регуляторной системой клеточной адгезии (нейрексины-нейролигины), или из-за сбоя в регулировке синтеза синаптических белков. Нарушенное синаптическое развитие может также играть роль при эпилепсии, что, возможно, объясняет пересечение двух расстройств [14, 23, 24].
- Нарушение иммунной активности в критических периодах нейроразвития является частью механизма при некоторых формах расстройств аутистического спектра [15].
- При аутизме отмечается ряд нейротрансмиттерных отклонений, среди которых выделяется повышенный уровень серотонина [19]; изменение уровней гормонов роста [12].
  - Отмечена связь с метаболическими нарушениями [16].
  - Развитие аутизма ассоциировано также с несколькими пре- и перинатальными факторами риска. В обзоре 2007 года указываются такие факторы, как повышенный возраст матери либо отца, место родов за пределами стран Европы и Северной Америки, низкий вес при рождении, недоношенность, гипоксия при родах.

Синдром ломкой X-хромосомы - самая распространенная причина аутизма. У детей, рожденных с этим синдромом, не вырабатывается белок FMRP, необходимый для нормального развития нервной системы.

О. Богдашина, (2011), установила, что: синдром хрупкой хромосомы обнаруживается у 2,5% пациентов, нейрофиброматоз – 8%, туберозный склероз – 3-9%, более четверти всех пациентов с аутизмом имеют наследственные заболевания и нарушения нейротрансмиттеров.

Встречается аутизм при ФКУ, склерозе бугров головного мозга, гипомеланозе Ито, синдроме Мебиуса, Корнели де Ланге, Вильямса, Лоуренса-Муна-Барде-Бидля, мукополисахаридозах, Коффина-Сириса, Дауна, скотопической чувствительности (синдроме Ирлен), Нунана, амаврозе Лебера и других митохондриальных нарушениях [21].

Таблица 1

Связь с метаболическими нарушениями по В. Manzi et al, 2008

Заболевание	начало	Клиническая характеристика	Диагностический тест	Потенциальное лечение
ФКУ (судороги у нелеченных пациентов)	Неонатальный период	Аутизм, тяжелая ЗПМР	Количественное определение аминокислот в плазме	Рестрикционная диета
Дефицит аденилактсукциназы	1 год	Аутизм, ЗПМР, эпилепсия	Наличие в моче или ликворе сукцинилиминоимидазола,	

			карбоксамид рибозида и сукцинил аденозина	
Креатина дефицит (гуанидинацетатметилтрансферазы, аргинин-глицина амидинотрансферазы, трансмембранного транспорта креатина)	3 месяца- 2 года	Аутистический фенотип, ЗПМР, задержка речи, эпилепсия, экстрапирамидные	МРС концентрация креатина, гуанидинацетат а в крови и моче, соотношение креатина/креатинина, мутации генов	Добавление креатина
Врожденное нарушение биосинтеза холестерина (вариант Смита-Лемли-Опитца)	Ранний детский возраст	Аутизм, ЗПМР, плохая экспрессия речи, нарушения поведения	Нарушение стеролов	Заместительная терапия холестеролом
Дефицит биотинидазы	3-12 месяцев	Аутизм, атаксия, судороги, шипотония, сыпь, алопеция, проблемы со зрением, нарушение слуха, органическая ацидемия	Дефицит биотинидазы в сыворотке, секвенирование	Кофакторная терапия биотином
Инфантильный цероид-липофуциноз	>2 лет	Аутистическое поведение, регрессия навыков; судороги, миоклонус, атаксия, хореоформные движения, потеря зрения	Гистопатологические изменения – включения в лимфоцитах и мозге	Не разработано
Синдром Санфилиппо	Во время 1 года жизни	Аутистический фенотип, тяжелая ЗПМР, гиперактивно	Количественный анализ ГАГ в моче, мутационный анализ	Только паллиативное неспецифическое

Гистидинемия	После рождения	Риск развития аутизма, ЗПМР, нарушение речи, много асимптомных	Высокий гистидин в крови, повышение экскреции гистидина и его трансаминированных продуктов в	Рестрикционная диета с пониженным содержанием гистидина
Дефицит дегидрогеназы сукцинового семиальдегида	>3 месяцев	Аутизм или аутистическое поведение, ЗПМР, речевая задержка, неспецифический фенотип	Накопление гидроксипутирата в моче, сыворотке, ликворе, энзиматический дефект в лимфоцитах и культуре лимфобластах	вигабатрин
Дигидропиримидина дефицит	<1года	Аутизм, судороги, ЗПМР, зрительные аномалии, задержка роста, микроцефалия, асимптоматические случаи.	ГХМС (Т-урацил тимин), другие исследования.	

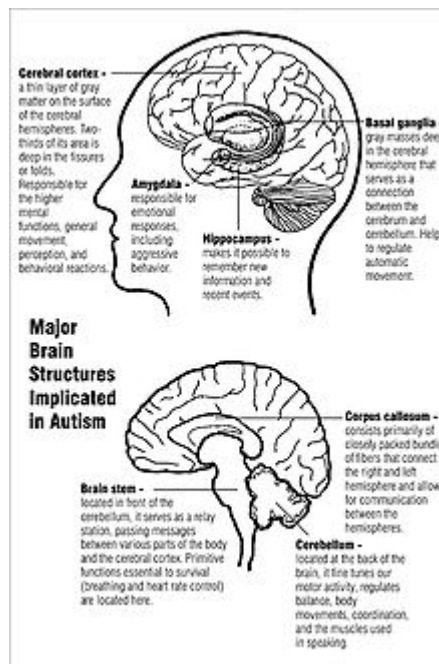
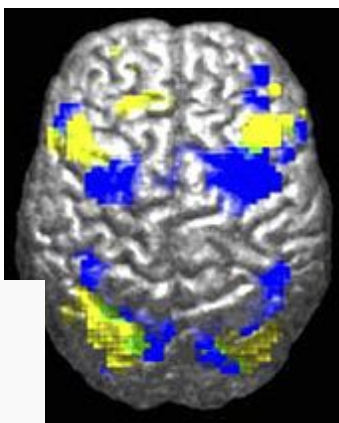


Рис. 2, 3. Активация разных областей мозга при выполнении двигательных задач участниками контрольной группы (син.) и аутистами (жёлт.) Иллюстрация из статьи Powell et al., 2004. В этой и ряде других работ для исследования аутизма используется технология fMRI. (по материалам Википедии).

По современным данным, изменение поведения аутистического спектра определяется с 6 месяцев до 3х лет. Раннюю манифестацию заболевания первыми видят родители, но, к сожалению, проходит достаточно много времени до обращения к врачам, и еще больше, до адекватной врачебной реакции и назначения необходимых препаратов. Первыми признаками заболевания может быть либо поведенческое отличие ребенка от сверстников с рождения или постепенная утрата уже полученных навыков (ретардация). Чем раньше начато лечение аутизма, тем лучше задействованы компенсаторные способности мозга, кроме того, лечение должно быть возраст-ориентируемым. Комплексное лечение состоит из специальных образовательных программ, развивающих социальные, когнитивные и разговорные навыки; диеты и медикаментозной терапии.

Хотя большинство альтернативных методов, например, использование мелатонина, вызывают лишь небольшие побочные эффекты, некоторые могут представлять риск для ребенка [2]. Исследование 2008 года показало, что в сравнении со сверстниками, мальчики-аутисты, соблюдающие бесказеиновую диету, имеют более тонкие кости [11]. В 2005 году неадекватно проведенное хелирование убило пятилетнего ребенка-аутиста [4].

К неудаче лечения можно отнести данные о том, что в США более половины детей с расстройствами аутистического спектра получают психотропные или противосудорожные препараты, причем чаще всего прописываются антидепрессанты, стимуляторы и антипсихотики. Эффективность и безопасность применения различных средств при расстройствах аутистического спектра не изучена досконально, могут отмечаться побочные эффекты, а необходимое улучшение коммуникативных и социальных связей не достигается [4].



Рис.4. Лечение дан-терапевтами

**Целью нашего исследования** была оценка молекулярно-генетических, цитогенетических, биохимических и метаболических особенностей пациентов с диагнозом аутизм, результатов проводимой адекватной этиопатогенетической терапии с учетом молекулярных и биохимических изменений.

**Характерными признаками аутизма** были следующие особенности, описанные ранее, Newschaffer С. J., 2007:

– Плохое развитие речи, как рецептивной (понимание), так и экспрессивной. Отмечались эхолалии. Дети понимали лишь самые простые однозначные указания. Отмечалась задержка развития абстрактного мышления (к примеру, непонимание таких элементов речи, как местоимения (твой, мой, его и т. д.)). Первой жалобой у родителей было отсутствие речи и/или ее понимания.

– В поведении детей прослеживалась картина «отключения органов чувств», хотя при обследовании сенсорные модальности были сохранены. Отсутствовал визуальный контакт с родителями и реакция на обращенную к ним речь.

– У детей-аутистов отсутствовали эмоциональные отношения с родителями. При попытке матери прижать к себе ребенка, он сопротивлялся физическому контакту.

– Была нарушена игровая способность, игры обретали «ритуальный», повторный характер. Отмечен выраженный интерес к компьютерным играм, механическим приборам, складыванию паззлов, особый интерес к отдельным буквам и числам. Игровой контакт со сверстниками практически отсутствовал.

– Дети с аутизмом тяжело или практически совершенно были не обучаемы навыкам самообслуживания, у них отсутствовали проявления инстинкта самосохранения.

– Самым частым проявлением эмоций являлись вспышки ярости и агрессии, в том числе и аутоагрессии. Такие проявления чаще всего являлись реакцией на запрет. Отмечались фобии, реакция на которые была сильнее, чем у обычного ребенка.

– Дети демонстрировали "самостимулирующее" поведение в форме повторяющихся стереотипных действий.

– Встречались 5% - 6% аутичных индивидуумов с нормальным IQ. 10.

– Отмечались пищевые пристрастия, описанные ранее Myers S.M et al, 2007 и нарушения сна [9].

– Отмечались нормально развитые умения в виде моторных навыков, хорошей зрительной и слуховой памяти.

**Материалы и методы исследований.** Были использованы следующие методы: синдромологический, клинико-генеалогический, биохимический, цитогенетический, молекулярный, а также методы нейровизуализации и ультразвуковое исследование внутренних органов.

**Результаты и обсуждение.** Среди 2145 больных, обратившихся в связи с подозрением на наследственную патологию, было обнаружено 28 детей с аутизмом (частота встречаемости 1,3:100). Распределение по полу - у 7 девочек и у 21 мальчиков, соотношение 1:3.

В жалобах преобладала агрессивность – 9, стереотипии – 10, эписиндром - 3, ЗПМР 21, гиперактивность - 10, отсутствие чувства страха – 3, говорит о себе в третьем лице - 1, атопический дерматит - 2, диарея - 5, тугоухость - 1, резидуальная энцефалопатия 1, миотонический синдром 1, повышенная потливость, наличие специфического запаха 6.

Для подтверждения диагноза было проведено комплексное обследование (консилиум: психолога, невропатолога, психиатра, психотерапевта, педиатра, логопеда-дефектолога и генетика).

Нами отмечена высокая частота ассоциаций аутизма с полиморфным вариантом генов ферментов фолатного цикла (табл.2).

Таблица 2

Ассоциации аутизма с полиморфным вариантом генов ферментов фолатного цикла

Возраст	Пол	Диагноз	MTHFR	MTRR	MTR	Номер по порядку
4,8	М	аутизм	норма	гетерозигота		1
6,5	м	аутизм	гетерозигота	гетерозигота		2
4	м	аутизм	гетерозигота	гомозигота		3
5	ж	аутизм	норма	-		4
4	м	аутизм	норма	норма		5
18	м	аутизм	норма	гомозигота		6
5	ж	аутизм	гетерозигота	гомозигота		7
4	м	аутизм	гетерозигота	гетерозигота		8
3,7	м	аутизм	норма	гомозигота		9
4	м	аутизм	норма	гомозигота		10
5	м	аутизм	гетерозигота	гетерозигота		11
4	м	аутизм	норма	гетерозигота	гетерозигота	12
3,4	м	аутизм	норма	гетерозигота	гетерозигота	13
3	м	аутизм	гетерозигота	гетерозигота	норма	14
2,8	м	аутизм	норма	гетерозигота	норма	15
2,9	ж	аутизм	норма	гомозигота	норма	16
8	м	аутизм	гетерозигота	гомозигота	гетерозигота	17
4	м	аутизм	норма	гомозигота	норма	18
3	м	аутизм	норма	гомозигота	гетерозигота	19
3,5	м	аутизм	норма	гомозигота	норма	20
4	м	аутизм	норма	гомозигота	-	21
5	м	аутизм	норма	гетерозигота	норма	22
9	ж	аутизм	гомозигота	гетерозигота	Гетерозигота	24
22	ж	аутизм	гомозигота	гетерозигота	норма	25
10	ж	аутизм	гетерозигота	гомозигота	норма	26
14	ж	аутизм	гетерозигота	гетерозигота	норма	27
3	м	аутизм	норма	норма	норма	28

В представленной выборке встретились: сочетания МТНFR (норма), МТRР (гомозигота) 7 (25%), гетерозиготный компаунд встретился в 17,8%, МТНFR (гетерозигота), МТRР (гомозигота) встретились в 4 случаях (14,3%), МТНFR (гомозигота), МТRР (гетерозигота) в 2 случаях (7,1%), МТНFR (норма), МТRР (гетерозигота) – 6 (7,1%), МТНFR (гетерозигота), МТRР (норма) 1 (3,6%), МТНFR (гомозигота), МТRР (норма) 1(3,6%), МТНFR (норма), МТRР (норма) 2 (7,1%), МТНFR (гетерозигота), МТRР (гетерозигота) 5 (17,8%), МТНFR (норма), МТRР (норма) у 2(7,1%), гомозиготный компаунд не встретился ни разу.

Анализируя данные исследования уровня аминокислот в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, можно сказать, что повышение метионина встретилось в 2 случаях (7,1%), снижение в 4 случаях (14,3%); гомоцистеин повышался в 7 случаях (25%), фолиевая кислота снижена в 2 х случаях (7,1%), повышена в 1; В12 повышена в 1 случае (3,6%), нормальный уровень гомоцистеина в 1 случае (3,6%).

Таблица 3

ЩФ ↑ 35,7%	Холес терин ↑	Холе с тери н ↓	Креа т ↑	Глю коза ↑	АСТ ↑	КФК 28,6%	ЛДГ 60,7%
10	6	2	1	3	7 25%	8	7

АЛТ ↑	Били ру бин ↑	ТГЦ ↑	ГГТ ↑	Мочеви на ↑	Общ ий белок ↓	Мочевая кислота ↑	Мочевая кислота ↓ 25%
2	1	3	3	2	1	3	7

Кальций ↑	Кальций ↓	Фосфор ↓	Фосфор ↑
1	2	8 (28,6%)	1

При оценке данных биохимических исследований обнаружено, что наиболее значительные изменения были при повышении уровня ферментов печени:

ЛДГ – у 17 (60,7%), ЩФ – у 10 (35,7%), КФК - у 8 (28,6%); повышение АСТ – у 7 (25%), повышение холестерина у 6 (21,4%); снижение мочевой кислоты – у 7 (25%); снижение фосфора – у 8 (28,6%); повышение глюкозы встретилось в 3 случаях (10,7%); повышение триглицеридов в 3 случаях (10,7%); повышение мочевой кислоты в 3 случаях (10,7%); повышение гаммаглутамилтрансферазы – в 3 (10,7%); холестерин снизился в 2 случаях (7,1%); мочевины повышалась в 2 случаях (7,1%); АЛТ повышалось в 2 случаях (7,1%); креатинин повышался в 1 случаях (3,6%); билирубин повышался в 1



случае (3,6%); общий белок был снижен в 1 случае (3,6%); повышение фосфора отмечалось в 1 случае (3,6%); кальций повышен в 1 случае (3,6%), снижен – в 2х (7,1%).

В 3х случаях (10,7%) встретился спутничный полиморфизм, в 1 случае - синдром Вивера.

При проведении исследования органических кислот методом газовой хроматографии-масспектрометрии выявлено изменения при повышенном росте грибов и дрожжей – в 17 случаях (60,7%); недостаточности нейротрансмиттеров – 5 (17,8%), нарушение обмена холестерина - 3 (10,7%); митохондриальных нарушениях – 5 (17,8%); нарушении метилирования – 8 (28,6%); СТД – 2 (7,1%); пище, богатой полифенолами – 7 (25%).

Таблица 4

Повышенный рост грибов, дрожжей	Недостаточность нейротрансмиттеров	Нарушение обмена холестерина	Митохондриальные нарушения	метиловый	Нарушение обмена лейцина - изолейцина	СТД	Пища, богатая полифенолами
17	5	3	5	8	1	2	7

В качестве примера приводим наблюдение нашего пациента (табл. 5).

Таблица 5

возраст	проявления
1 месяц	тонусные нарушения, выраженное беспокойство, плохой сон, гиперсаливация, поставлен диагноз: псевдобульбарный синдром, резидуально-органическая пирамидная недостаточность, задержка психоречевого развития.
1 год	дисплазия тазобедренных суставов, крипторхизм, дисбиоз. Отмечалось значительное улучшение мышечного тонуса и общего развития ребенка после лечения энерготропами, массажа.
2 года 3 мес	после тяжелой ОРВИ регресс в развитии: плохой контакт с детьми, замкнулся, перестал разговаривать. Получал 2 курса кортексина, пантокальцин. Был предположен аутизм. Была рекомендована безглютеновая, безказеиновая диета (без определения уровня глютена и казеина). В течение 4х месяцев мать строго соблюдала диету, после чего появились запоры, трансформировавшиеся затем в неврогенные. Консультирован психиатром - установлен диагноз: последствия поражения головного мозга в форме психоорганического синдрома с особенностями коммуникативной сферы, гиперкинетическим синдромом.
5 лет	имеет место дисплазия соединительной ткани, дефицит ферментов фолатного цикла. Синдром гиперактивности.

На фоне терапии, включающей в себя энерготропы, диету, обогащенную фолатами, фолиевую кислоту, бетаин, В6 у ребенка нормализовался стул, улучшилось поведение (ушла агрессия, ребенок стал спокойнее.
---

Ребенок С., 5 лет, был направлен в ХСМГЦ из детской поликлиники г. Киева с диагнозом атипичный аутизм.

Жалобы: расторможенность, гиперактивность, стереотипность в игре, запоры.

Анамнез жизни: Мать считает ребенка больным с рождения, когда в 1 мес. жизни обратила внимание на тонусные нарушения. До года постоянно наблюдались невропатологом.

Проводилось лечение дисплазии тазобедренных суставов, крипторхизма, дисбиоза кишечника. В 2 года 3 мес. после тяжелой ОРВИ, мама отметила регресс в развитии ребенка - плохой контакт с детьми, замкнулся, перестал разговаривать. В течение 3 лет наблюдается психоневрологом, регулярно получает комплексное лечение. До 1 года отмечался дисбиоз кишечника. В 1 год отмечались жалобы на выраженное беспокойство, плохой сон, гиперсаливация, поставлен диагноз: псевдобульбарный синдром, резидуально-органическая пирамидная недостаточность, задержка психоречевого развития. Получал коэнзим композитум, сомазину, убихинон композитум, церебрум композитум, реабилитационную терапию в центре Козьявкина. Отмечалось значительное улучшение мышечного тонуса и общего развития ребенка. В 2 года 3 месяца после тяжелой ОРВИ мать отметила регресс в развитии ребенка: плохой контакт с детьми. Получал 2 курса кортексина, пантокальцин. Был предположен аутизм. Была рекомендована безглютеновая, безказеиновая диета (без определения уровня глютена и казеина). В течение 4х месяцев мать строго соблюдала диету, после чего появились запоры, трансформировавшиеся затем в неврогенные. Консультирован психиатром - установлен диагноз: последствия поражения головного мозга в форме психоорганического синдрома с особенностями коммуникативной сферы, гиперкинетическим синдромом.

Анамнез жизни: Пробанд от I беременности, I родов. Беременность протекала с угрозой прерывания, поздним токсикозом. Роды стремительные в 40 недель. Родился с весом 3680г, рост 56см, 7-8 баллов по шкале Апгар. Отмечалась конъюгационная желтуха. Находился на естественном вскармливании, прикорм введен согласно возрасту. Аллергических реакций, рвот не отмечалось.

Вес набирал до года согласно возрасту. Стул до 2,5 лет самостоятельный до диеты. В 3,6 лет появилась самостоятельная речь. Отмечается хорошая память.

Матери 32 года, отцу 41 - при рождении. От первого брака у отца есть двое здоровых детей.

Родословная отягощена поражением ЖКТ, бесплодием, мышечной дистрофией.

В фенотипе имеют место проявление соединительно-тканной дисплазии

**Результаты проведенных исследований.** Выявлен инфекционный фон в виде повышенных антител к герпесу, Эпштейн-Барра.

Биохимический анализ крови: мочевиная кислота ↓1,22 мг% (норма от 2,0), креатинкиназа ↑ 166,80 ЕД/л (норма до 149), общий белок ↓64,58 гм/л (норма от 66), все остальные в пределах возрастной нормы. .

ВЭЖХ - нормограмма, однако уровень метионина находится на нижней границе.

Молекулярное исследование: гомозигота по метионинсинтазе-редуктазе.

Исследование метаболитов мочи методов газовой хроматографии-массспектрометрии:- в профиле органических кислот мочи выявлены метаболиты, которые могут быть изменены при нарушении обмена фосфора, нарушениях в цикле мочевины, чрезмерном росте бактерий в ЖКТ; нельзя также исключить нарушения обмена глицина.

– УЗИ внутренних органов — периваскулярная инфильтрация в печени.

– УЗИ почек - без патологии.

Отмечалась гипергомоцистеинемия, увеличение уровня фолиевой кислоты.

Заключительный диагноз: На основании жалоб, анамнеза, фенотипа, неврологического статуса, клинической картины, родословной, данных дополнительных и лабораторных методов исследования, у пробанда установлен диагноз: Дисплазия соединительной ткани, дефицит ферментов фолатного цикла. Синдром гиперактивности.

На фоне терапии, включающей в себя энерготропные препараты, диету, обогащенную фолатами, фолиевую кислоту, бетаин, В6 у ребенка нормализовался стул, улучшилось поведение (ушла агрессия, ребенок стал спокойнее).

Анализируя данное наблюдение, можно сказать о типичной метаболической картине заболевания. Триггером послужила инфекция. Состояние усугубило неправильно назначенное лечение и неадекватная диета. Нормализовалось состояние под влиянием комплексной терапии энерготропными препаратами, диеты и фолатной терапии.

#### **Цели терапии:**

- нормализация поведенческих и эмоциональных нарушений;
- социализация и коммуникативное развитие 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 специалистам в другого профиля, наблюдающих ребенка.

#### **Использовались различные методы коррекции аутизма:**

##### Психотерапия

##### Биомедицинские методы.

- Диеты (индивидуальные).
- Детоксикация организма.
- Кинезиотерапия.
- Анималотерапия

В целях медикаментозной терапии применялись назначенные неврологами препараты группы ноотропов, нейрометаболиков, антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, серталин, циталопрам и др), альфа-агонисты, буспирон, налтрексон, галоперидол, бета-блокаторы и др.), психостимуляторы, атомоксетин, что часто приводило к усилению гиперактивности; снотворные, в частности мелатонин.

Важно отметить, что распространенные и рекламируемые методики терапии расстройств спектра аутизма высокими дозами витаминов, секретинном, аминокислотами,

хелации (выведение тяжелых металлов), мануальной терапии, протикандидозной терапии (рекомендации движения DAN! (Defeat Autism Now! - Победим аутизм сейчас!)), не имеют убедительных научных доказательств эффективности. Однозначных научных доказательств эффективности безказеиновой и безглютенной диеты нет (так же, как и нет доказательств возникновения симптомов аутизма в результате повышенной проницаемости кишечника и аллергических реакций на некоторые виды еды), даже больше, есть много предостережений относительно целесообразности применения такой жесткой диетотерапии. Полное исключение из питания всех молочных и мучных продуктов может приводить к формированию запоров по Романчук О., 2009.

Поэтому мы проводили прежде всего углубленные обследования для оценки состояния основных органов и систем, а также вели поиск “мишени” метаболизма, способной вызывать аутизм.

При этом оценивали наличие признаков понижения функции металлотионеина в кишечнике, истощения запасов сульфатов, что не допускает нормальное заживление на кишечном уровне, хронического вирусного воспаления, аутоиммунных реакций, поражения слизистой оболочки из-за дисбиоза, снижения пищеварительной функции поджелудочной железы.

Такой поиск приводил к обнаружению снижения уровня магния, цинка, селена, молибдена, марганца, ванадия и хрома, витамина С, витамина А, витамина Е, витаминов группы В, особенно В6 (пиридоксин), витамина В12, витамина В3 (никотиновая кислота), фолиевая кислота, таурина.

После проведения такого поиска мы разрабатывали систему реабилитации, включающую комплексные методы с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Наш опыт реабилитации станет предметом следующей публикации.

**Фото пациентов:**







## Литература:

1. Abrahams B.S. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology / B.S. Abrahams, D.H. Geschwind // *Nat. Rev. Genet.* - 2008. - №9. – P. 341–355.
2. Angley M. Children and autism—part 2—management with complementary medicines and dietary interventions / M. Angley, S. Semple, C. Hewton et al. // *Aust. Fam. Physician.* - 2007. - № 36. – P. 827–830.
3. Ashwood P. The immune response in autism: a new frontier for autism research / P. Ashwood, S. Wills, J. Van de Water // *J. Leukoc. Biol.* - 2006. - № 80. – P. 1–15.
4. Brown M.J. Deaths resulting from hypocalcemia after administration of edetate disodium: 2003–2005 / M.J. Brown, T. Willis, B. Omalu, R. Leiker // *Pediatrics.* – 2008. - №118. – P. 534–536.
5. Cohen D. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification / D. Cohen, N. Pichard, S. Tordjman et al. // *J. Autism Dev. Disord.* - 2005. - № 35. – P. 103–116.
6. Cook E.H. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions / E.H. Cook, S.W. Scherer // *Nature.* - 2008. - № 455. – P. 919–923.
7. Courchesne E. Mapping early brain development in autism / E. Courchesne, K. Pierce, C.M. Schumann et al. // *Neuron.* - 2007. - № 56. – P. 399–413.
8. Dominick K.C. Atypical behaviors in children with autism and children with a history of language impairment / K.C. Dominick, N.O. Davis, J. Lainhart, H. Tager-Flusberg // *Res. Dev. Disabil.* - 2007. - № 28. – P. 145–162.
9. Ganz M.L. The lifetime distribution of the incremental societal costs of autism / M.L. Ganz // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* - 2007. - № 161. – P. 343–349.
10. Geschwind D.H. Autism: many genes, common pathways? / D.H. Geschwind // *Cell.* - 2008. - № 135. – P. 391–395.
11. Hediger M.L. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder / M.L. Hediger, L.J. England, C.A. Molloy, K.F. Yu // *J. Autism Dev. Disord.* - 2008. - №38. – P. 848–856.
12. Hughes J.R. A review of recent reports on autism: 1000 studies published in 2007 / J.R. Hughes // *Epilepsy Behav.* - 2008. - №13. – P. 425–37.
13. Johnson C.P., Myers S.M. Council on Children with Disabilities «Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders / C.P. Johnson, S.M. Myers // *Pediatrics.* - 2007. - № 120. – P. 1183–1215.
14. Kelleher R.J. The autistic neuron: troubled translation? / R.J. Kelleher, M.F. Bear // *Cell.* – 2008. - № 135. – P. 401–406.
15. Landa R.J. Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life / R.J. Landa // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* – 2008. - № 4. – P. 138–147.
16. Manzi B. Autism and metabolic diseases / B. Manzi, A.L. Loizzo, G. Giana, P. Curatolo // *J. Child. Neurol.* - 2008. - № 23. – P. 307–14.
17. Myers S.M. Council on Children with Disabilities Management of children with autism spectrum disorders // S.M. Myers, C.P. Johnson // *Pediatrics.* - 2007. - № 120. - P. 1162–1182.
18. Persico A.M. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues // A.M. Persico, T. Bourgeron // *Trends. Neurosci.* - 2006. - № 29. – P. 349–358.



19. Penn H.E. Neurobiological correlates of autism: a review of recent research / H.E. Penn // Child Neuropsychol. - 2006. - № 12. – P. 57–79.
20. Rapin I., Tuchman R.F. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis // Pediatr. Clin. North. Am. – 2008. - № 55. – P. 1129–1146.
21. Rossignol D. A. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders : a systematic review and meta-analysis / D. A. Rossignol, R. E. Frye // Mol. Psychiatry. – 2012. – № 3. – P. 290–314.
22. Schmitz C. The neuropathology of autism: where do we stand? / C. Schmitz, P. Rezaie // Neuropathol. Appl. Neurobiol. - 2008. - № 34. – P. 4–11.
23. Südhof T.C. Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease / T.C. Südhof // Nature. - 2008. - № 455. – P. 903–911.
24. Tuchman R. Convulsing toward the pathophysiology of autism / R. Tuchman, S.L. Moshé, I. Rapin // Brain Dev. - 2009. - № 31. – P. 95–103.

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ АУТИЗМА**

*Ю.Б. Гречанина, Е.Я. Гречанина*

**Резюме.** Аутизм - сложное нейробиологическое нарушение, тяжелое психическое расстройство, крайняя форма самоизоляции, возникающее вследствие нарушения развития мозга. Проведена оценка молекулярно-генетических, цитогенетических, биохимических и метаболических особенностей пациентов с диагнозом аутизм, результатов проводимой адекватной этиопатогенетической терапии с учетом молекулярных и биохимических изменений.

**Ключевые слова:** аутизм, метаболические нарушения, этиопатогенетическая терапия.

## **СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ АУТИЗМУ**

*Ю.Б. Гречанина, О.Я. Гречанина*

**Резюме.** Аутизм - складне нейробиологічне порушення, важкий психічний розлад, крайня форма самоізоляції, що виникає внаслідок порушення розвитку мозку. Проведено оцінку молекулярно-генетичних, цитогенетичних, біохімічних та метаболічних особливостей пацієнтів з діагнозом аутизм, результатів проведеної адекватної етіопатогенетичної терапії з урахуванням молекулярних і біохімічних змін.

**Ключові слова:** аутизм, метаболічні порушення, етіопатогенетична терапія.

## **MODERN PROBLEMS OF AUTISM**

*Y.B. Grechanina, E.Y. Grechanina*

**Summary.** Autism - a complex neurobiological disorder, a severe mental disorder, an extreme form of self-isolation, resulting from the breach of the brain. The estimation of molecular genetic, cytogenetic, biochemical and metabolic characteristics of patients with a diagnosis of autism, the results of ongoing adequate etiopathogenic therapy based molecular and biochemical changes.

**Keywords:** autism, metabolic, etiopathogenic therapy.