

# АУТИЗМ. ЧТО ГОВОРИТ НАУКА

Нижневартовск, октябрь **2015**

**Екатерина Мень**, президент АНО «Центр проблем аутизма», член Общественного Совета при Министерстве здравоохранения РФ, председатель комиссии по защите прав граждан.



# Фенотипия аутизма



**Руководство по диагностике и статистическому учету психических расстройств (DSM-V),  
ключевые особенности аутизма:**

- Нарушения в социальном познании и коммуникации, проявляющиеся во время общения в виде избегания зрительного контакта, совместного внимания, а также трудностей в выражении сочувствия и понимания намерений других людей.
  
- Специальные интересы и стереотипное поведение, выражающиеся в навязчивых и бесцельных (самоимулирующих) действиях.

# Фенотипия аутизма



## Что нам известно.

1. для РАС **могут быть характерны** и другие сопутствующие расстройства, что в целом составляет **смешанную клиническую картину**:

- Низкий коэффициент невербального интеллекта, который напрямую зависит от степени тяжести аутистического расстройства;
- Речевые нарушения, связанные с трудностями в усвоении слов, обработке информации, а также сопровождающиеся эхолалией и нарушениями просодики (тон, ударения, интонация);
- Моторная неловкость, неуклюжесть;
- Гипо- или гиперчувствительная реакция на раздражители;
- Макроцефалия, наблюдающаяся примерно в 20% случаев у лиц, страдающих аутизмом;
- Эпилепсия, которая возникает в период от рождения до взросления в 30% случаев;
- Отклонения на ЭЭГ в ходе ночного исследования были характерны для 70% случаев;
- Нарушения сна в его быстрой фазе, а также сниженная продолжительность сна в целом.

2. **Регресс развития**, связанный с утратой ранее приобретенных навыков, возникает примерно у 40% лиц, страдающих аутизмом.

3. 20% семей отметили **снижение частоты проявлений** расстройства в случае, если у

# Эпидемиология аутизма. Распространенность\*



- Примерно **1 из 68 детей** имеет расстройство аутистического спектра (РАС)
- РАС распространен во всех расовых, этнических и социально-экономических группах.
- Исследования, проведенные в Азии, Европе и Северной Америке, в среднем распространенность РАС **около 1%**. Исследование, проведенное в Южной Корее, сообщило о распространенности 2,6%.
- 1 из 6 детей в Соединенных Штатах имели нарушение развития в 2006-2008 годах, от легких форм инвалидности, таких как речевые задержки и коммуникативные нарушения, и **до серьезных отклонений** в развитии, таких как интеллектуальная недостаточность, церебральный паралич и аутизм.

\* по оценке CDC (Центра по контролю и профилактике заболеваний США)

# Эпидемиология. Распространенность



- Число лиц, страдающих аутизмом, удвоилось в период с 2002-2008 год и **увеличилось в 10 раз** за последние 20 лет.
- Данная статистика **не может быть обусловлена** расширением диагностических критериев, большей доступностью услуг, а также отказом от стигматизации лиц с аутизмом.
- Заболевания аутистического спектра примерно в **4-5 раз чаще** встречаются у мальчиков, чем у девочек. Гендерное соотношение составляет 1:1 для лиц с низкофункциональным и 8:1 для лиц с высокофункциональным аутизмом.
- Аутизм чаще всего передается **по отцовской** линии.
- Предположения об экологическом факторе, как причине аутизма, от гипотетических переходят в ранг доказательных .

# «Эпидемия» в России: порочный круг

- Нет профильной системы помощи
- Нет системной диагностики
- Сочетание гипердиагностики (ложных диагнозов) и системной невыевляемости (особенно ВФ формы)
- Невозможна статистическая работа
- Невозможна экономическая оценка и планирование целевых расходов

**~500 ТЫС.  
ДЕТЕЙ В  
ВОЗРАСТЕ  
ОТ 0 ДО 18  
ЛЕТ**

# Аутизм. Специфика установки основного диагноза.



- ❑ Исследования показывают, что диагноз «аутизм» в возрасте 2 лет может быть валидным.
- ❑ В среднем, дети с выявленным РАС, диагностируются только после 4 лет. Это же касается и других нарушений нейроразвития. Синдром Аспергера в среднем диагностируется после 6 лет.
- ❑ Исследования показывают, что родители детей с расстройствами аутистического спектра замечают проблемы с развитием даже до одного года. Опасения по поводу зрения и слуха чаще представлены в первую очередь, а различия в социальном взаимодействии и мелкой моторике замечают с 6-месячного возраста.
- ❑ Согласно принятым международным стандартам диагноз аутизм может быть установлен врачом-психиатром, детским неврологом и педиатром.

# Аутизм. Специфика установки основного диагноза.



- ❑ В РФ диагноз аутизм не ставится до 3-х лет.
- ❑ Установка диагноза осуществляется по МКБ-10 (соответствует DSM-IV), что некорректно, так как МКБ – это классификатор, а не диагностический инструмент
- ❑ Не внедрены доказательные диагностические опросно-наблюдательные инструменты («Опросник для диагностики аутизма» (**ADI-R**), представляющая собой слабоструктурированный план интервьюирования родителей, «Шкала наблюдения для диагностики аутизма» (**ADOS**), предполагающая наблюдение за ребёнком и взаимодействие с ним. «Оценочная шкала детского аутизма» (**CARS**) )
- ❑ Недостаточная квалификация первичного педиатрического звена, не позволяющая проводить рекомендуемые скрининги 18-ти и 24-х месяцев на нарушения развития.

# Эпидемиология. Генетический фактор

- ❑ Наиболее достоверные кандидаты ген KATNAL2, функция которого не известна, ген SCN2A, кодирующий белок, формирующий натриевые ионные каналы нейронов, и ген CHD8, участвующий в регуляции транскрипции генов и модификации.\*
- ❑ первичные мутации, обладающие высокой проникающей способностью, включают в себя вариации числа копий (CNV), такие как однонуклеотидные вариации, а также инсерционные и делеционные мутации, которые были обнаружены в семьях, где хотя бы у одного ребенка диагностирован аутизм (при наличии других, не страдающих аутизмом, детей). \*\*

\*журнал Nature

\*\* Согласно данным The Simons Simplex Collection (SSC),

# Генетический фактор. Разнообразие данных

- ❑ Повторное проявление первичных мутаций является доказанным фактором риска развития аутизма.
- ❑ Первичные мутации редко представляют опасность сами по себе (примерно 1% вероятности), но при их объединении риск возрастает до 25%. Эта цифра, возможно, будет расти и в будущем, по мере изучения роли миссенс-мутаций в формировании аутизма.
- ❑ У девочек с аутизмом отмечены более высокие показатели вариаций числа копий, чем у мальчиков, что может быть обусловлено механизмом компенсации, который позволяет девочкам более эффективно использовать свои социальные навыки.
- ❑ На сегодняшний день, большинство первичных мутаций обнаружено у людей с низким коэффициентом интеллекта, однако причинно-следственная связь между интеллектом и аутизмом не обнаружена.
- ❑ Первичные мутации, обнаруженные The Simons Simplex Collection, имеют значительное сходство с 849 генами, регулируемые протеином X-синдрома ЗПР.
- ❑ Дозозависимый эффект становится очевидным при сравнении деления и дупликации на хромосомных участках 16p11.2, 7q11.23 и 22q11.2.
- ❑ Анализ генных сетей, характерных для аутизма, указывает на вариации генов, участвующих в синаптической функции, формировании пластичности, развитии нейронов и потенциалзависимых каналов, а также в нейроиммунологии и регуляции структуры хроматина.
- ❑ Младшие дети подвержены повышенному риску развития аутизма (в некоторых исследованиях он достигает 20%) при наличии брата/сестры с данным нарушением, что может быть обусловлено унаследованным генеративным мозаицизмом и другими факторами риска

# Генетический фактор. Моногенные заболевания

- При наличии идиопатических нарушений интеллекта, моногенных синдромах (синдром фрагильной X-хромосомы, туберозный склероз, нейрофиброматоз, синдром Ретта, синдром Тимоти, для **30% детей** характерны проявления признаков аутизма.

Снижение уровня распространения известного генетического заболевания Синдром Хрупкой X-хромосомы (Fragile X)

TABLE 16.1  
Prevalence of fragile X in males with autism

Study	Cohort with autism N	Fra (X) N
<i>In Opitz and Sutherland (1984)</i>		
Leckman	25	0
Tuomee	70	1
Mikkelsen	20	1
Chudley	16	1
White	6	0
Jørgensen et al. (1984)	11	1
Venter et al. (1984)	40	0
Watson et al. (1984)	76	4
Blomquist et al. (1985)	43	5
Gillberg and Wahlström (1985)	40*	8
Goldfine et al. (1985)	34	0
Poeschel et al. (1985)	18	0
Brown et al. (1986)	183	24
Jayskar et al. (1986)	20	0
McGillivray et al. (1986)	40	3
Wright et al. (1986)	31	1
Gillberg et al. (1987)	15	3
Crowe et al. (1988)	20	2
Steffenburg et al. (1989)	20**	5
Steffenburg (1991)	26	2
Total	754	61 (8.1%)

\*Population sample.  
\*\*Twins and triplets with autism (population sample).

Всего 754 детей - 8.1% с синдромом хрупкой X-хромосомы

Исследования опубликованы 1984 - 1991

- Группа изучения (n=89) 2007

Всего детей	89
Нормальная X-хромосома	40
Не тестировалось	48
Абнормальность	1

2.5% Fragile X  
Скорее всего  
<0.3%

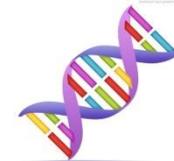


# Почему генетика?



- Генетические методы к началу «эпидемии» были наиболее развиты.
- Экономический фактор:
  - правительство США тратит свыше \$ 150 млн в год на исследования аутизма.
  - за последние 10 лет около \$ 1 млрд потрачено на изучение генов, вовлеченных в аутизм,
  - только около \$ 40 миллионов вложено в исследования возможных экологических причин.

# Персонализированное полногеномное сканирование.



## Преимущества

Персонализированная геномика —использовании методов полногеномного сканирования для выявления факторов предрасположенности к различным заболеваниям и индивидуальных особенностей взаимодействия организма пациента с различными лекарственными препаратами. Внедрение принципов персонализированной геномики позволяет не только определять молекулярные основы изменений психики при аутизме, но могут быть использованы для создания «дорожной карты ведения» детей с РАС, включающую индивидуальную молекулярную (лекарственную) терапию или другие формы терапевтического воздействия на организм (коррекция).

И.Ю. Юров, д.биол. наук, НЦПЗ

## Недостатки

одновременно с преимуществами, внедрение полногеномных технологий привело к возникновению новых трудностей, касающихся клинической интерпретации врачом-генетиком полученных результатов: 1) корректная интерпретация результата потребовала индивидуального анализа связи генотипа больного с его фенотипом, а также применения трудоемкого биоинформатического анализа (Iourov et al., 2012), 2) нередко оказались случаи наличия нескольких аномалий генома у одного и того же больного, вклад каждой из которых в клиническую картину заболевания трудно оценить, 3) внедрение высокоразрешающих геномных технологий выявило проблему разработки показаний к их применению, среди которых недифференцированные аутистические расстройства — одни из важнейших.

В целом, несмотря на трудности в клинической интерпретации результатов, использование высокоразрешающих геномных технологий позволило существенно повысить эффективность диагностики, медико-генетического консультирования и терапевтической коррекции при генетически обусловленных формах аутизма

В.Ю. Войнова, д. м. н, врач-генетик, НИИ педиатрии и детской хирургии



# Этиология. «Другая» генетика

«На молекулярном уровне существует очень много форм аутизма, и понятие «расстройство аутистического спектра» нужно понимать как «зонтичное», объединяющее формы с разными причинами. По нашему мнению, ни один конкретный ген не объяснит более 1% случаев аутизма»

**Mark Daly**, Department of Genetics Co-Director,  
Program in Medical and Population Genetics, Broad  
Institute Massachusetts General Hospital

«Увековечивание мифа о том, что аутизм – это генетическое заболевание, оказывает плохую услугу тем, кто мог бы получить пользу от лечения, и отвлекает внимание от негенетических причин болезни»

Prof. **Richard Deth**, Member of the scientific advisory board of the National Autism Association, Boston, USA

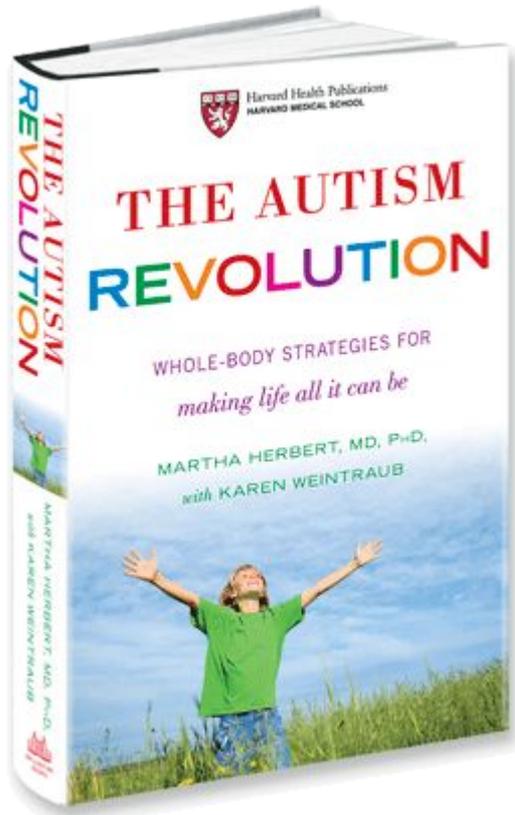
"Почти наверняка возможных мутаций гораздо больше, чем вообще можно сделать лекарств. На самом деле сотни генетических вариантов, которые способствуют аутизму, могут существовать, но количество биологических механизмов, определенно запускающих аутизм, со всей очевидностью гораздо меньше»

**Ricardo Dolmetsch**, global head of neuroscience at  
Novartis Institutes for Biomedical Research.

"Если мы будем предельно последовательны в подборе двух аутичных персон с очень схожими симптомами, то и тогда мы увидим, что они не обязательно имеют мутации в одинаковых генах. Это не одно заболевание, но очевидно несколько заболеваний под «зонтиком» аутизма".

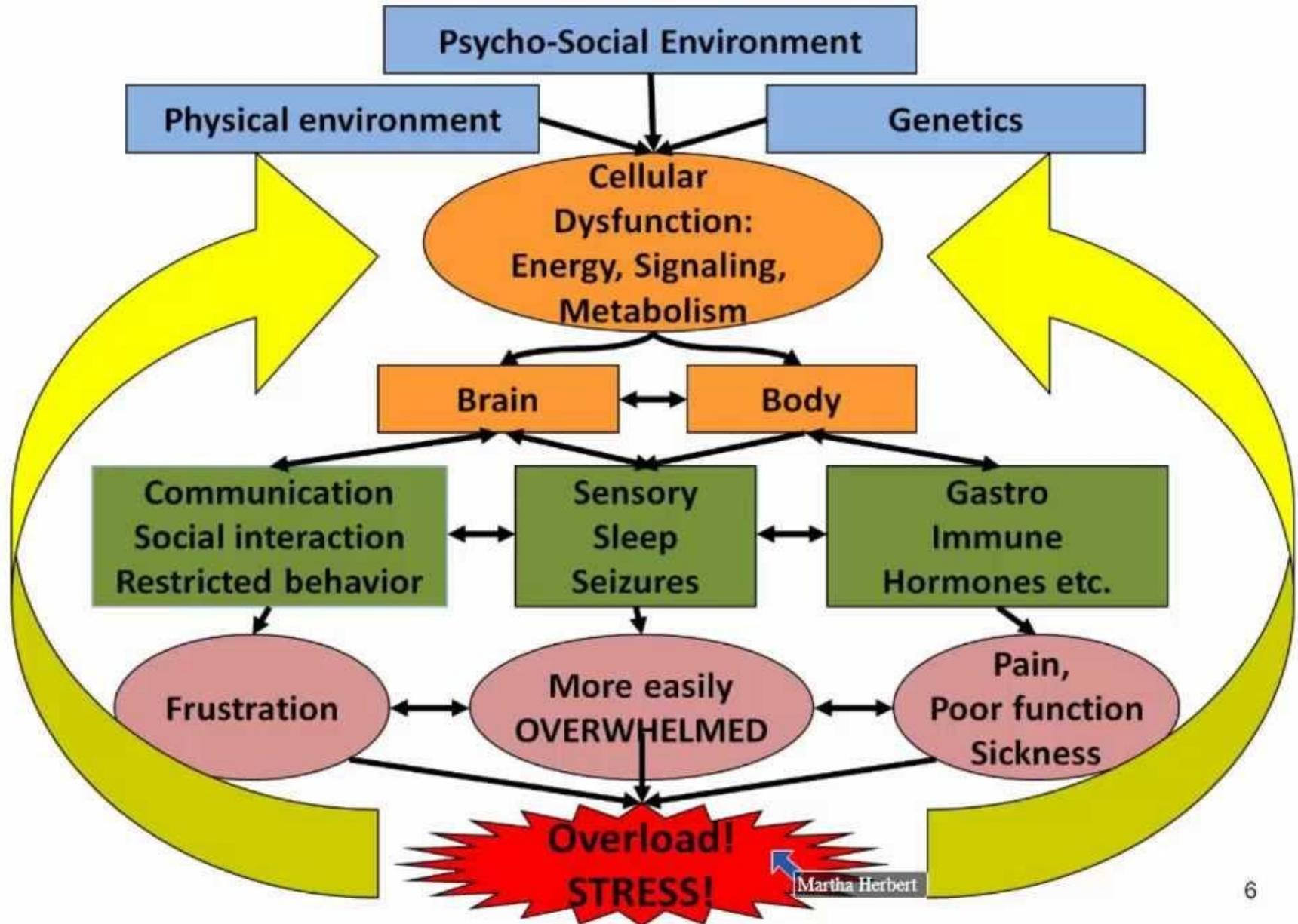
**Alysson Muotri**, Assistant Professor, Department of Pediatrics/Cellular & Molecular Medicine University of California, San Diego

# Этиология. «Другая» генетика



Dr. Martha Herbert is an Assistant Professor of Neurology at Harvard Medical School, a Pediatric Neurologist and Neuroscientist at the Massachusetts General Hospital in Boston, and an affiliate of the Harvard-MIT-MGH [Martinus Center for Biomedical Imaging](#), where she is director of the [TRANSCEND Research Program](#) (Treatment Research and Neuroscience Evaluation of Neurodevelopmental Disorders).

# Whole Body Model: Vicious circles in brain and body



# Эпидемиология аутизма. Этиология и каузальность

- Генетические факторы
  - Факторы окружающей среды
- АУТИЗМ И НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ**

# Аутизм. Негенетические причины

Последние изучения близнецов указывают на  
окружающую среду как первичный фактор

ORIGINAL ARTICLE

ONLINE FIRST

## Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism

Joachim Hallmayer, MD; Sue Cleveland, BS; Andrea Torres, MA; Jennifer Phillips, PhD; Brianne Cohen, BA; Tiffany Toriello, BA; Janet Miller, PhD; Anne Fedele, BA; Jack Collins, MBA; Karen Smith, BS; Linda Latschick, MD



Первоисточник: “Генетическая Наследственность и Общие Факторы Окружающей Среды Среди Близнецов с Аутизмом “

Выборка - 192 пары близнецов (идентичные и не идентичные)

По оценкам, 38 процентов риска было связано с генетической наследственностью и 58 процентов - с окружающей средой, в которой близнецы находились во время беременности и младенчества.



# Этиология. Генетика / негенетика

The screenshot shows the JAMA (The Journal of the American Medical Association) website interface. At the top, there is a search bar and navigation links. The main article is titled "The Familial Risk of Autism" and is marked as "FREE". The authors listed are Sven Sandin, MSc<sup>1,2</sup>; Paul Lichtenstein, PhD<sup>1</sup>; Ralf Kuja-Halkola, MSc<sup>1</sup>; Henrik Larsson, PhD<sup>1</sup>; Christina M. Hultman, PhD<sup>1</sup>; and Abraham Reichenberg, PhD<sup>3,4,5</sup>. The article is categorized as an "Original Investigation" from May 7, 2014. On the right side, there are options to read the current issue for free, print, email, and get alerts. The article is cited 8 times according to Web of Science and has an Altmetric score of 327. The abstract section is partially visible at the bottom.

Факторы окружающей среды играют значительно более важную роль в каждом отдельном случае аутизма, чем об этом было принято думать до сих пор. Согласно оценкам исследователей, в каждом случае развития РАС **примерно половина** «вины» ложится именно на неблагоприятное сочетание **факторов окружающей среды** и только оставшиеся 50 процентов – на наследственную предрасположенность.

# 10 ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, УВЕЛИЧИВАЮЩИХ РИСК АУТИЗМА И СДВГ.

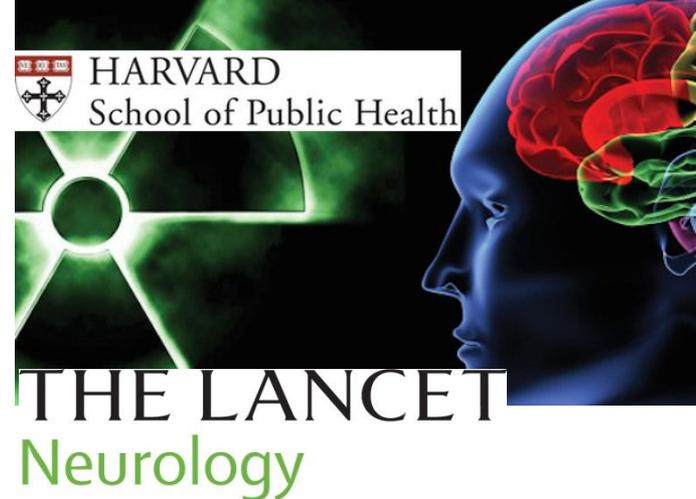
1. **Свинец.** Опасен в любой дозе. Законодательство развитых стран запрещает использовать свинец в качестве ингредиента красок, однако продукция (в том числе и детские игрушки) с их использованием до сих пор проникают на рынок. Свинец может оказаться в питьевой воде не только из-за загрязнения почвы, но и в результате того, что водопроводные трубы могут быть запаяны свинцом.

2. **Метилловая ртуть.** Источником её может быть рыба из загрязнённых водоёмов, поэтому беременным женщинам рекомендуется сильно ограничить её потребление. Рекомендуется также избегать вакцин, в состав которых входит консервант тимеросал.

3. **Полихлорированные бифенилы (ПХБ).** Проблема глобального загрязнения ПХБ окружающей среды связана в первую очередь с промышленной переработкой отходов (мусоросжигательные заводы), сжиганием топлива (древесины, угля или нефти) и производством ряда синтетических соединений, используемых в промышленности и сельском хозяйстве (например, хлорорганических пестицидов). Попадание в организм возможно при употреблении в пищу рыбы, морепродуктов, маргаринов. Передаётся через грудное молоко. ПХБ подавляет выработку женского гормона эстрадиола, что приводит к раку у взрослых и искажению развития у детей.

4. **Мышьяк.** Является загрязнителем питьевой воды как результат ряда технологических процессов в сельском хозяйстве при избыточном употреблении химикатов.

5. **Толуол.** Этот агент чаще всего встречается в быту, входя в состав красок, растворителей, клеев (в том числе и тех, которые используют дети для поделок), синтетических отдушек и лаков для ногтей, также он присутствует в сигаретном дыме и выхлопных газах автомобилей.



6. **Марганец.** Этот микроэлемент необходим для организма. Повышенные дозы марганца, однако, отрицательно влияют на ЦНС. Он содержится в отходах производства стали и в выхлопных газах автомобилей.

7. **Фтор.** В США его добавляют в питьевую воду, и активисты уже много лет выступают против этого.

8. **Пестициды ДДТ и хлорпирифос.** Во многих странах они запрещены. В России хлорпирифос входит в Раптор, Фумитокс, Гет, Байгон, Зиндан.

9. **Тетрахлорэтилен.** Это растворитель, с которым приходится иметь дело химикам, медсестрам, уборщикам, парикмахерам, косметологам, работникам химчистки. Опасно для плода в случае, если беременная женщина работает с этим химикатом.

10. **Полибромдифениловые эфиры (антиперены).** Эти вещества ранее использовались для придания «противопожарных» качеств мебели и другим предметам обихода. Теперь они не используются, но в старых вещах (колясках, матрасах, мебели) могут присутствовать.

# УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ В ПЕРИОД ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЛИЯЕТ НА РАЗВИТИЕ АУТИЗМА.

Log on BioMed Central Jour

CELL COMMUNICATION & SIGNALING IMPACT FACTOR 3.38

Search CCS for

Home Articles Authors Reviewers About this journal My CCS

Research Highly accessed Open Access

**Prostaglandin E2 alters Wnt-dependent migration and proliferation in neuroectodermal stem cells: implications for autism spectrum disorders**

Christine T Wong<sup>1,2</sup>, Eizaaz Ahmad<sup>2</sup>, Hongyan Li<sup>1</sup> and Dorota A Crawford<sup>1,2,3\*</sup>

\* Corresponding author: Dorota A Crawford [dakc@yorku.ca](mailto:dakc@yorku.ca) Author Affiliations

1 School of Kinesiology and Health Science, York University, 4700 Keele Street, Toronto, Ontario M3J 1P3, Canada

2 Neuroscience Graduate Diploma Program, York University, 4700 Keele Street, Toronto, Ontario M3J 1P3, Canada

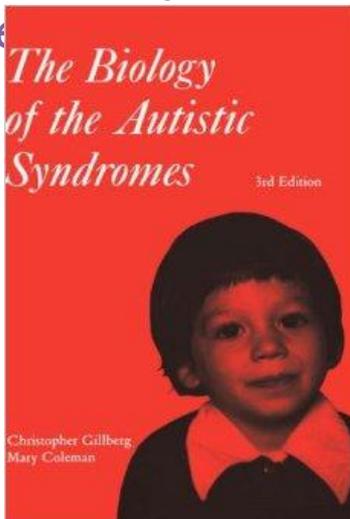
- аномальные уровни липидных молекул (ПГЕ2) в мозге могут влиять на взаимодействие между двумя ключевыми нейронными проводящими путями (Wnt-путь) в ранний период пренатального развития мозга, что может стать триггером в развитии аутизма
- воздействие определенных химических веществ (косметических либо медикаментозных) могут вызвать изменение уровня этих липидов.

**Кристина Вонг:** «более высокие уровни простагландинов E2 могут изменить Wnt-зависимое поведения нервных стволовых клеток, повышая клеточную миграцию и распределение. В результате, это может предопределить, как мозг будет организован и какую будет иметь проводимость. Кроме того, мы обнаружили, что повышение уровня ПГЕ2 может увеличивать экспрессию Wnt-регулируемых генов - *Ctnnb1*, *PTGS2*, *Ccnd1* и *MMP9*. Интересно, что все эти гены в более ранних исследованиях были замечены в развитии различных видов аутизма».

# Аутизм. Детские болезни

«Аутизм - это не отдельное заболевание, а составляющая часть серии синдромов с различными ЭТИОЛОГИЯМИ»

«Биология аутичных синдромов»  
Гилберг 1992



96,7% случаев  
РАС не могут  
быть причислены  
к генетическим  
болезням

# Аутизм. Биомедицинские нарушения

«Большинство случаев РАС (более 90%) относится к **приобретаемым** полифакторным болезням и принципиально не возникают без провоцирующих влияний среды».

Полетаев А.Б., д.м.н.

**83% vs 10%: \***

- РАС обычно сопровождается другими неврологическими, эндокринологическими, метаболическими и тп нарушениями. Одновременное присутствие одного или несколько неаутистических заболеваний составляет 83%.
- Одновременное присутствие одного или нескольких психиатрических заболеваний при РАС составляет 10%

# Аутизм. Обязательность мультидисциплинарной медицинской помощи

"Лечение сопутствующих соматических заболеваний может существенно улучшить качество жизни как ребенка, так и его родителей. Перечень исследований, которые должны осуществляться, может варьироваться как для всего спектра аутистических расстройств, так и индивидуально".

Isaksen et al., 2012 'Children with autism spectrum disorders: The importance of medical investigations.'

"Повышенный риск смертности лиц с РАС в исследуемой популяции связан с наличием сопутствующих заболеваний и когнитивными нарушениями, а не с самим РАС, что предполагает важность скоординированной медицинской помощи для лиц из группы высокого риска с расстройствами аутистического спектра."

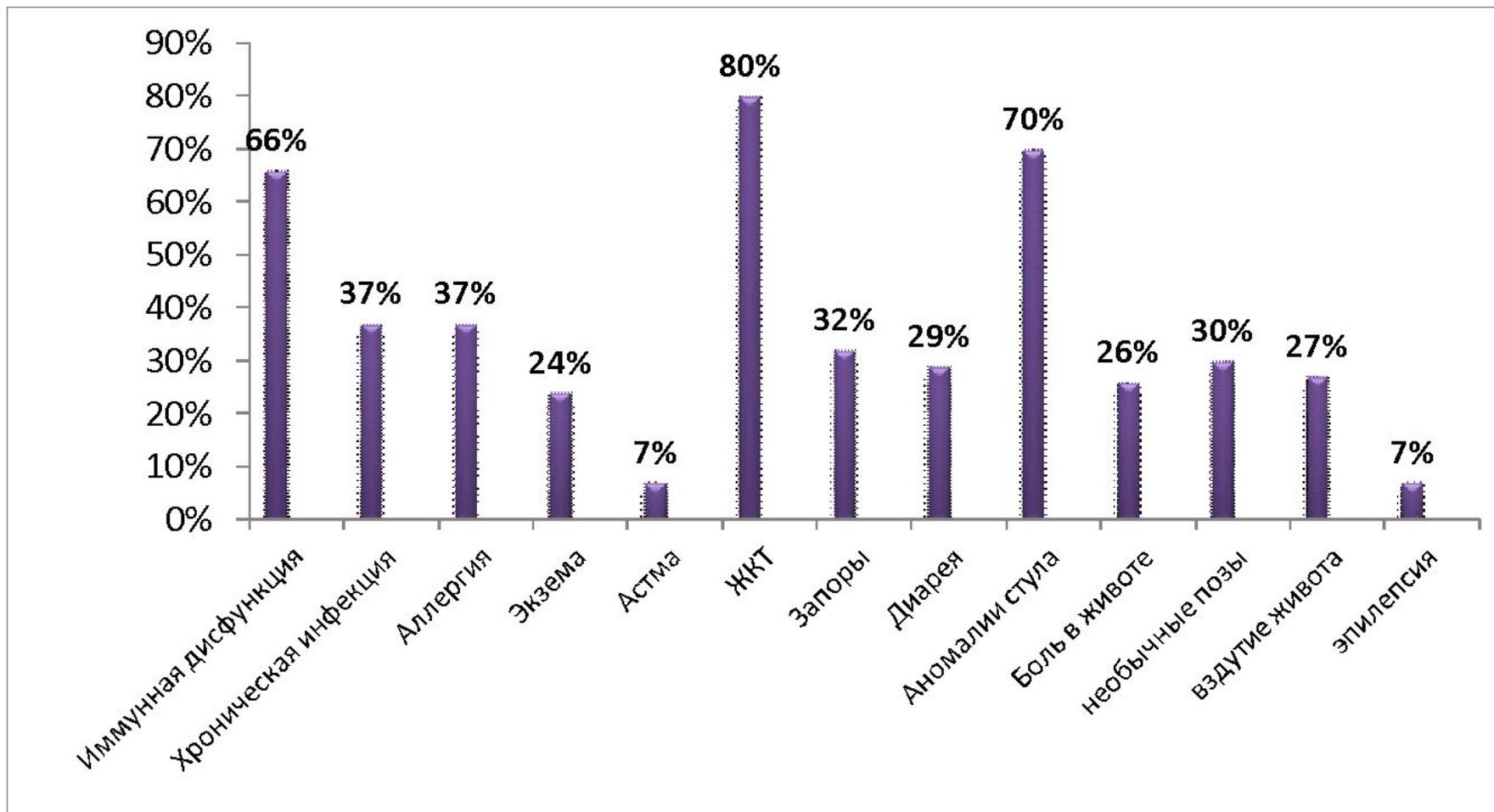
Bilder et al., 2012 'Excess Mortality and Causes of Death in Autism Spectrum Disorders'

"Признание того, что сопутствующие заболевания, такие как желудочно-кишечные расстройства, нарушения сна и эпилепсия связаны с реальными проблемами, которые существенно влияют на детей с РАС, было крайне необходимо от специалистов в области здравоохранения."

Lajonchere др.. 2012 "Лидерство в сфере здравоохранения, научные исследования и повышение качественного

# Аутизм. Медицинское обследование

СОПУТСТВУЮЩИЕ ДИАГНОЗЫ И СИМПТОМЫ (ВЫБОРКА **270** ДЕТЕЙ С РАС)



\* по данным метааналитического отчета конференции Autism Treatment 2012

# Аутизм. Желудочно-кишечный тракт

The screenshot shows the Springer Link interface. At the top left is the Springer Link logo. To the right are links for 'Sign up / Log in', 'English', and 'Academic edition'. Below the logo is a search bar with a magnifying glass icon and a settings gear icon. A navigation bar contains 'Home' and 'Contact Us'. A blue banner features 'Look Inside' and 'Get Access' buttons. The article title is 'Gastrointestinal Problems in Children with Autism, Developmental Delays or Typical Development' by Virginia Chaidez, Robin L. Hansen, and Irva Hertz-Picciotto. The journal is 'Journal of Autism and Developmental Disorders', May 2014, Volume 44, Issue 5, pp 1117-1127. The date is 06 Nov 2013. A journal cover image is shown with a 'Look Inside' button. At the bottom right of the article area is the 'Article Metrics' link.

- Дети с аутизмом страдают от патологического состояния ЖКТ.
- Наличие патологии ЖКТ связано с более частыми проблемами поведения, такими как социальная изоляция, раздражительность и гиперактивность. \*
- «В эпикризах из клиник для аутичных детей сообщается о наличии существенных симптомов заболеваний органов ЖКТ не менее, чем у 70% - эти данные и следует брать за основу.»\*\*

\*Исследование Университета Дэвиса и MIND института,

# МИКРОФЛОРА И МОЗГ: ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАДИГМЫ В НЕВРОЛОГИИ

The image shows a screenshot of a news article on the Nature website. The header includes the 'nature' logo and navigation links like 'Home', 'News & Comment', 'Research', etc. The article title is 'Gut-brain link grabs neuroscientists' with a sub-headline 'Idea that intestinal bacteria affect mental health gains ground.' The author is Sara Reardon and the date is 12 November 2014. There are buttons for 'PDF' and 'Rights & Permissions'. A large image of a bacterium with long flagella is visible at the bottom. On the right side, there are additional article teasers and a 'Recent' list.

- «Иммунная система почти наверняка играет роль, так же, как и блуждающий нерв, который соединяет мозг с пищеварительным трактом. Бактериальные отходы могут также влиять на мозг - например, по меньшей мере, два типа кишечных бактерий производят нейромедиатор  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (GABA)» .

*Sarkis Mazmanian, a microbiologist at the California Institute of Technology in Pasadena*

- Исследование 2013 года: мышино-модели с аутистическими особенностями имели гораздо более низкие уровни кишечной бактерии *Bacteroides fragilis*. Помимо асоциальности, эти животные имели желудочно-кишечные симптомы, часто наблюдаемые при аутизме. Введение мышам *Bacteroides fragilis* устраняло аутичную симптоматику.
- 4-ethylphenylsulphate (4EPS) в крови, введение этого химического вещества в кровь нормальных мышью вызывало те же

# Иммунологический «захват»

- **Октябрь 1998 года.** Профессор Сингх опубликовал исследование, которое является первым сообщением о связи между вирусной серологией и аутоантителами мозга при аутизме. Исследование Сингха подтвердило гипотезу о том, что вирус-индуцированный аутоиммунный ответ может играть случайную роль в аутизме. Д-р Сингх показал связь между вирусной инфекцией в прошлом и аутоантителами к белкам мозга при аутизме (Работа опубликована в журнале «Клиническая иммунология и иммунопатология»)
- **Июнь 1999 года.** На конференции «Синдромы нейро-иммунной дисфункции (NIDS), состоявшейся в Бетесте, штат Мэриленд, была сформулирована "нейроаутоиммунная модель аутизма". Аутоиммунный процесс при аутизме является результатом сложного взаимодействия между иммунной системой и нервной системой.
- **Май 2005.** Бостон, США: У аутичных детей имеются отклонения в их иммунных системах и необычные скопления белков в крови, что может быть показателем заболевания, сообщили исследования Университета Дэвис, Калифорния. Результаты "указывают на возможность для будущих тестов на аутизм с рождения" и могут означать, что "мы можем подвергнуть детей эффективному лечению намного раньше, чем это возможно в настоящее время ", сказала доктор Елена Тагер-Флузберг, из Бостонского медицинского университета , которая возглавляла 4-ое Международное совещание по исследованиям аутизма (IMFAR) в Бостоне, где результаты были представлены.

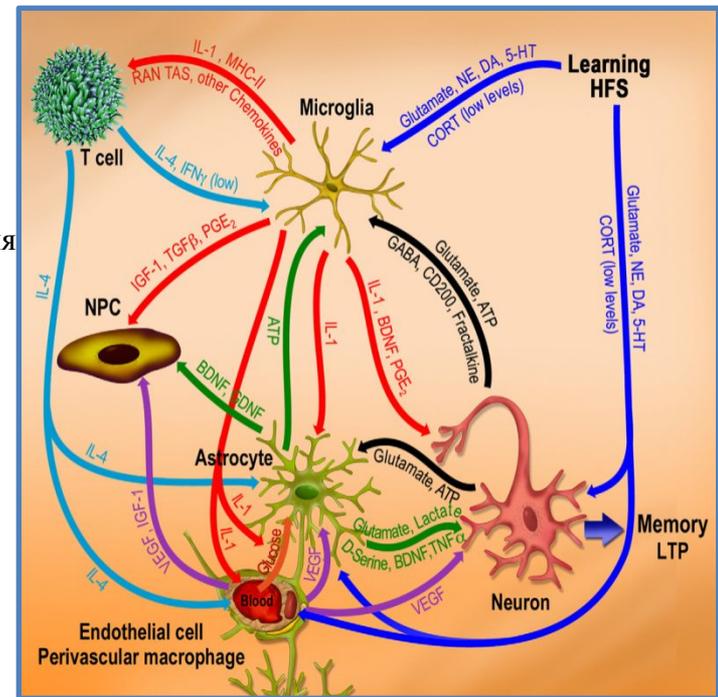
# Иммунологический «захват»

- **2006 год.** Исследователи из Университета Дэвис Калифорнии и из MIND-Института в Сакраменто начинают проект Феномен Аутизма. Они изучали скорость роста мозга, воздействия окружающей среды и генетическую составляющую 350 детей в возрасте от 2 до 3 1/2 лет, и на данный момент обнаружили два биологически различных подтипа аутистического развития. Одна группа детей - все мальчики - имели увеличенный мозг и большинство из них регрессировали в аутизм после 18-месячного возраста, другая группа обнаружила нарушения в функционировании иммунной системы.
- **В январе 2011 года,** в Пасадене, Калифорния, на территории кампуса Калифорнийского технологического института. впервые состоялся Семинар «Аутизм и иммунология». Организованный Cure Autism Now, при участии организации Autism Speaks семинар собрал 26 ученых, чтобы обсудить значение вклада иммунной системы в аутизм. Группа была собрана для оценки результатов и для активизации исследований в данной стороне аутизма с призывом сосредоточиться на этой неразвитой области исследований.
- **В 2011 году** в журнале Neuron Glia Biology опубликовано исследование техасских ученых (Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity), сообщившее результаты посмертного вскрытия мозга пациентов с РАС, показывавшее аномалии в микроглии, иммунных клетках, имеющих только в головном мозге и служащих маркерами его воспаления. Поскольку эта ткань характерна для людей всех возрастов, то ученые отметили, "что это действительно указывает на хроническое воспаление у всех аутичных пациентов"

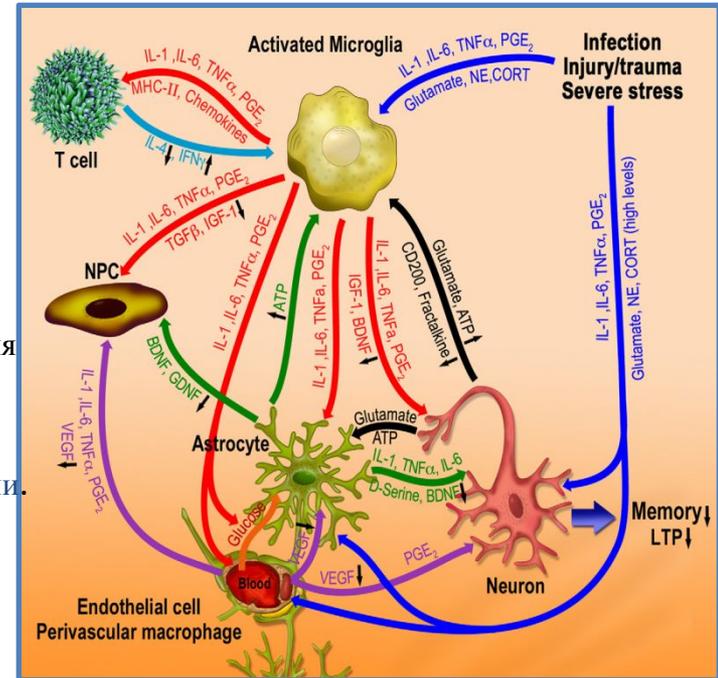
# ИММУНИТЕТ И ПОВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия стало очевидно, что иммунная система играет центральную роль в модуляции обучения, памяти и нервной пластичности. При норме, в режиме покоя иммунные механизмы активируют стимулы окружающей среды и положительно регулируют перестройку нейронных цепей, способствуя консолидации памяти, длительной потенциации (усилению действия) гиппокампа и нейрогенезу. Эти полезные эффекты иммунной системы опосредованы сложными взаимодействиями между клетками мозга, имеющими иммунную функцию (особенно микроглии и астроциты), периферическими клетками иммунной системы (в частности, Т-лимфоцитами и макрофагами), нейронами и нейронными клетками-предшественниками. Эти взаимодействия включают реагирование не-нервных клеток на классические нейромедиаторы (например, на глутамат и моноамины) и на гормоны (например, глюкокортикоиды), а также стимулируют секрецию и чувствительность нейронов и глии к низким уровням воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) -1, IL-6 и ФНО, как и других медиаторов, типа простагландинов и нейротрофинов. В условиях сильной активации иммунитета инфекциями или травмами, а также при тяжелом, хроническом стрессе глии и другие мозговые иммунные клетки изменяют свою морфологию и общее функционирование, выделяя при этом большое количество провоспалительных цитокинов и простагландинов. Производство этих медиаторов воспаления нарушает хрупкий баланс, необходимый для нейрофизиологической деятельности иммунных процессов, и производит прямое негативное влияние на память, нейронную пластичность и нейрогенез. Эти эффекты опосредованы обусловленной воспалением нейронной гипервозбудимостью и стимуляцией коры надпочечников, вызывающей последующее сокращение производства нейротрофинов и других обеспечивающих пластичность молекул, участвующих в облегчении многих форм невропатологии, связанной как с нормальным старением, а так и с другими нейродегенеративными и психоневрологическими заболеваниями.

- Модель здорового взаимодействия иммунитета и мозга



- Модель взаимодействия иммунитета и мозга при воспалении.





## Neuroscience

[SOM Home](#) > [Basic Science Departments](#) > [Neuroscience](#) > [Faculty](#) > Jonathan Kipnis, Ph.D.

## Faculty

Jeffrey T. Corwin, Ph.D.

Alban Gaultier, Ph.D.

Tajie Harris, Ph.D.

Jonathan Kipnis, Ph.D.

Kevin S. Lee, Ph.D.

Jeh-Ping Liu, Ph.D.

John Lukens, Ph.D.

Jason P. Sheehan, M.D.,  
Ph.D.

Jung-Bum Shin, Ph.D.

Jeremy Tuttle, Ph.D.

Bettina Winckler, Ph.D.

Mary Kate Worden, Ph.D.

Scott Zeitlin, Ph.D.

## Jonathan Kipnis, Ph.D.

**Professor of Neuroscience****Director**, Center for **Brain Immunology and Glia (BIG)****Laboratory of Cellular and Molecular Neuroimmunology**

Neuro-Immune interactions in neurodegenerative, mental, cognitive and neurodevelopmental disorders – understanding of basic mechanisms and development of novel therapies and vaccines.

**Kipnis Lab Website**

In my lab we are working to better understand the complex interactions between the immune and nervous systems. Until very recently, scientists assumed that any activity of the immune system within or around the central nervous system (CNS) was a hallmark of pathology. However, multiple new lines of evidence support the notion that immune support is actually required for optimal neuronal survival following CNS injury.

In parallel, we recently showed that immune-compromised mice exhibit behavioral and cognitive abnormalities when compared to mice with normally-functioning immune systems. Animals that lack the population

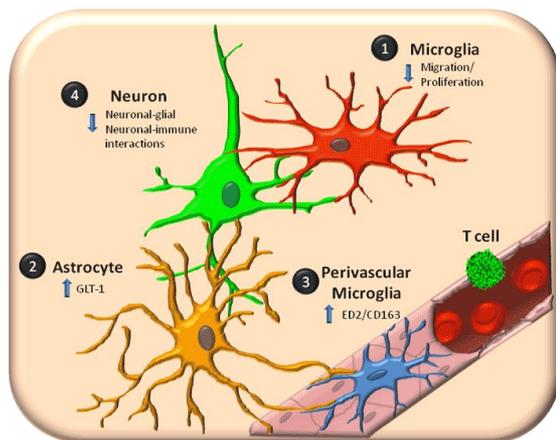


Ph.D., 2004, Weizmann Institute of Science,  
Rehovot, Israel

# ИММУННЫЕ КЛЕТКИ – ГОРЯЧЕЕ НАПРАВЛЕНИЕ В АУТИЗМЕ

**"Если это действительно эффект Т-клеток, то Т-клетки можно восстановить, можно их заменить, мы можем повысить производство Т-клеток, мы можем сделать много вещей, которые мы, со всей очевидностью, не можем сделать с микроглией, астроцитами или нейронами»**

Джонатан Кипнис.

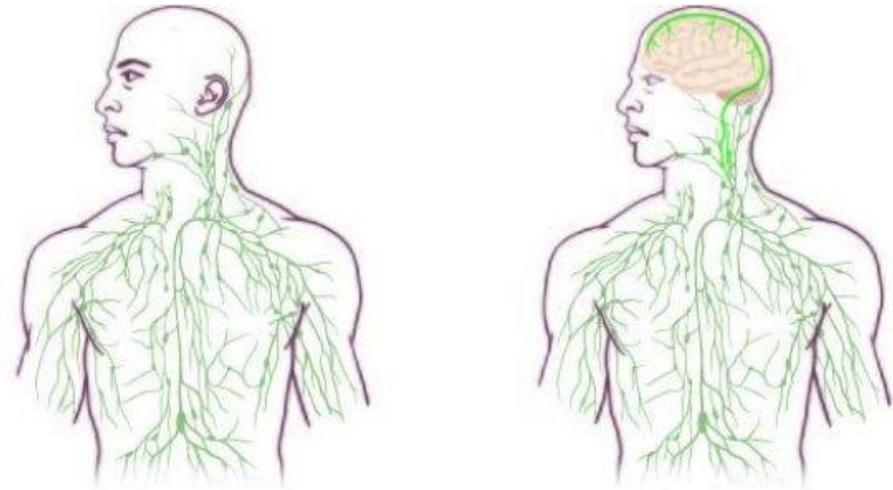


- мыши, лишенные белых кровяных клеток (Т-клетки), демонстрируют аномальное социальное поведение, чрезмерную нейронную сеть и признаки воспаления в мозге.
- некоторые дети с аутизмом показывают необычные профили иммунных клеток в крови. ( 2009 г. – дети с аутизмом меньше белых кровяных клеток (CD4 + Т-клеток).
- "SCID- мыши» (отсутствие Т-клеток из-за генетической мутации) - не отдадут предпочтения взаимодействию с другими мышами больше, чем «общению» с неживыми объектами. Через четыре недели после трансплантации тимидцитов SCID- мыши не показывали аномальное социальное поведение.
- Т-клетки не проникают в мозг. Они скапливаются вокруг мозговых оболочек и запускают выброс химических веществ, которые передают сигналы в мозг. Предположительно, потеря этих химических взаимодействий у SCID-мышей и влияет на их социальное поведение.
- Предположение: отсутствие или некорректное производство Т-клеток у мозговых оболочек влияет на микроглию в мозге. (микроглии у SCID-мышей имеют аномальную форму, менее разветвленную, чем обычно. Это может быть признаком воспаления).
- Другая группа животных – специально выведенная порода «аутичных» мышей (называется VtBR). После четырех недель приема препарата, который обескровливает (истощает) микроглию, социальное поведение животных улучшилось. Как только они переставали принимать препарат, микроглии разрастались, и социальные дефициты возвращались.
- обнаружена связь между Т-клетками и межнейронными сетями мозга (синапсами). У SCID-мышей имеются

**Собрав все данные вместе, исследователи предположили, что отсутствие или обеднение Т-клеток может вызвать воспаление в мозге и, в конечном итоге, повлиять на социальное поведение**

## НЕДОСТАЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ МОЗГОМ И ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ.

- ❑ У центральной нервной системы никогда не было известной лимфатической системы.
- ❑ Установили, что мозг напрямую связан с иммунной системой сосудами, которые ранее считались несуществующими.
- ❑ Мозг, как и любая другая ткань, подключен к периферической иммунной системе через менингеальные лимфатические сосуды
- ❑ При каждом неврологическом заболевании, имеющем иммунную компоненту, эти сосуды могут играть важную роль

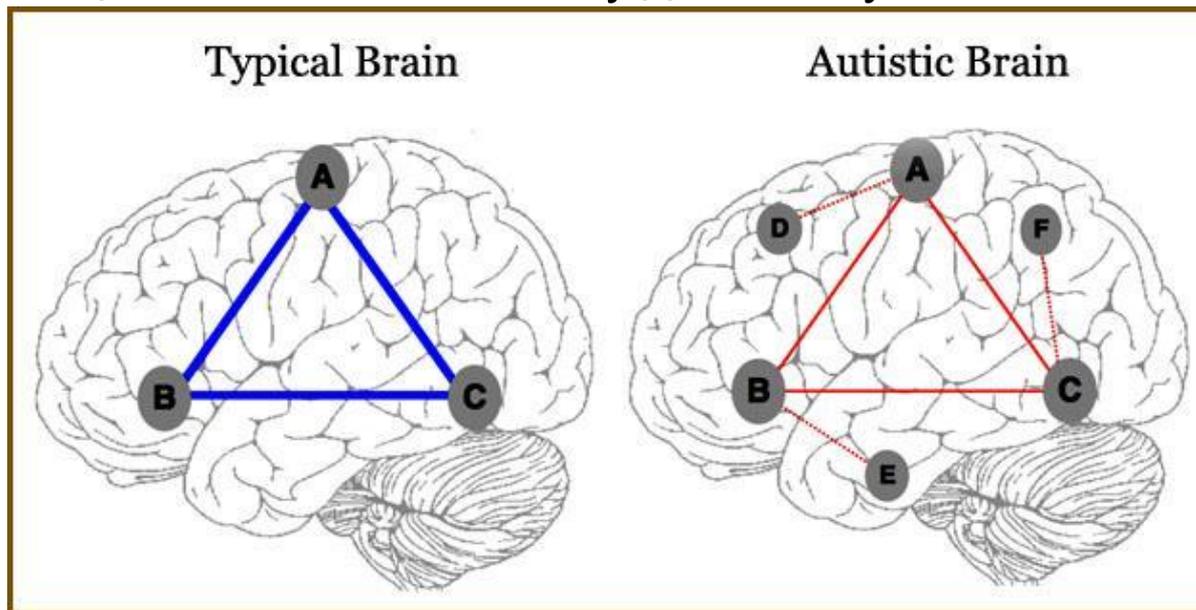


*«Придётся менять все учебники». У центральной нервной системы никогда не было известной лимфатической системы. результатам той работы, которые мы потом множество раз подтвердили, стало ясно, что они в корне поменяют представления людей о том, как ЦНС работает с иммунной системой»*

**Кевин Ли, доктор биологических наук и председатель департамента неврологии университета UAV**

# НЕЙРОГЕНЕЗ И СИНАПТИЧЕСКАЯ СЕТЬ

- До определенного момента считалось, что т.н. аутичный мозг определяется НЕДОсвязанностью в нейронных сетях. (Теория была предложена в 2004 году и считалась практически признанной)
- Однако затем было доказано обратное (Ralph-Axel Müller, Department of Psychology, San Diego State University, 2011) – СВЕРХсвязанность в определенных зонах мозга (области мозга в височной доле, которая является важной для нескольких функций, нарушенных при аутизме (биологическое восприятие движения, язык, слуховая обработка, аудио-визуальная интеграции)).
- Увеличение количества связей находится в прямой зависимости от тяжести асоциальных симптомов у детей с аутизмом





# Аутизм. Новое руководство по организации медицинской помощи

## **«Аутизм. Рекомендации по лечению»: обновления от Американской академии детской и подростковой психиатрии 2014 год:**

- выйти за рамки оценки исключительно поведенческих проявлений аутизма
- добиваться многопрофильной медицинской помощи посредством скоординированной команды медицинских специалистов.
- Пересмотреть содержание генетических скринингов
- Рассматривать медикаментозные корректоры поведения с осторожностью и в крайних случаях
- Применять психофармакологию только после апробации других терапевтических вариантов.

# Аутизм. Новое руководство по организации медицинской помощи

# «Аутизм. Рекомендации по лечению», 2014

## 4 основных принципа курации:

- врач обязан помочь семьям получить соответствующие, доказательно обоснованные образовательные и поведенческие вмешательства.
- врач обязан рассмотреть использование альтернативных или дополнительных процедур.
- Врач обязан предлагать психотропные медикаменты только после выполнения всех других опробованных подходов.
- Врач обязан сохранять активную курирующую позицию в течение всего продолжительного лечения

# Аутизм. Место психофармокологии

### Article

## Psychotropic Medication Use Among Medicaid-Enrolled Children With Autism Spectrum Disorders

David S. Mandell, ScD<sup>a,b,c</sup>, Knashawn H. Morales, ScD<sup>d</sup>, Steven C. Marcus, PhD<sup>c,e</sup>, Aubyn C. Stahmer, PhD<sup>f</sup>, Jalpa Doshi, PhD<sup>c,g</sup>, Daniel E. Polsky, PhD<sup>c,h</sup>

[« Previous](#) | [Next Article »](#)  
[Table of Contents](#)

### This Article

PEDIATRICS Vol. 121 No. 3 March 2008  
pp. e441–e448  
(doi: 10.11542/peds.2007-0984)

- [» Abstract Free](#)
- [Full Text](#)
- [Full Text \(PDF\)](#)

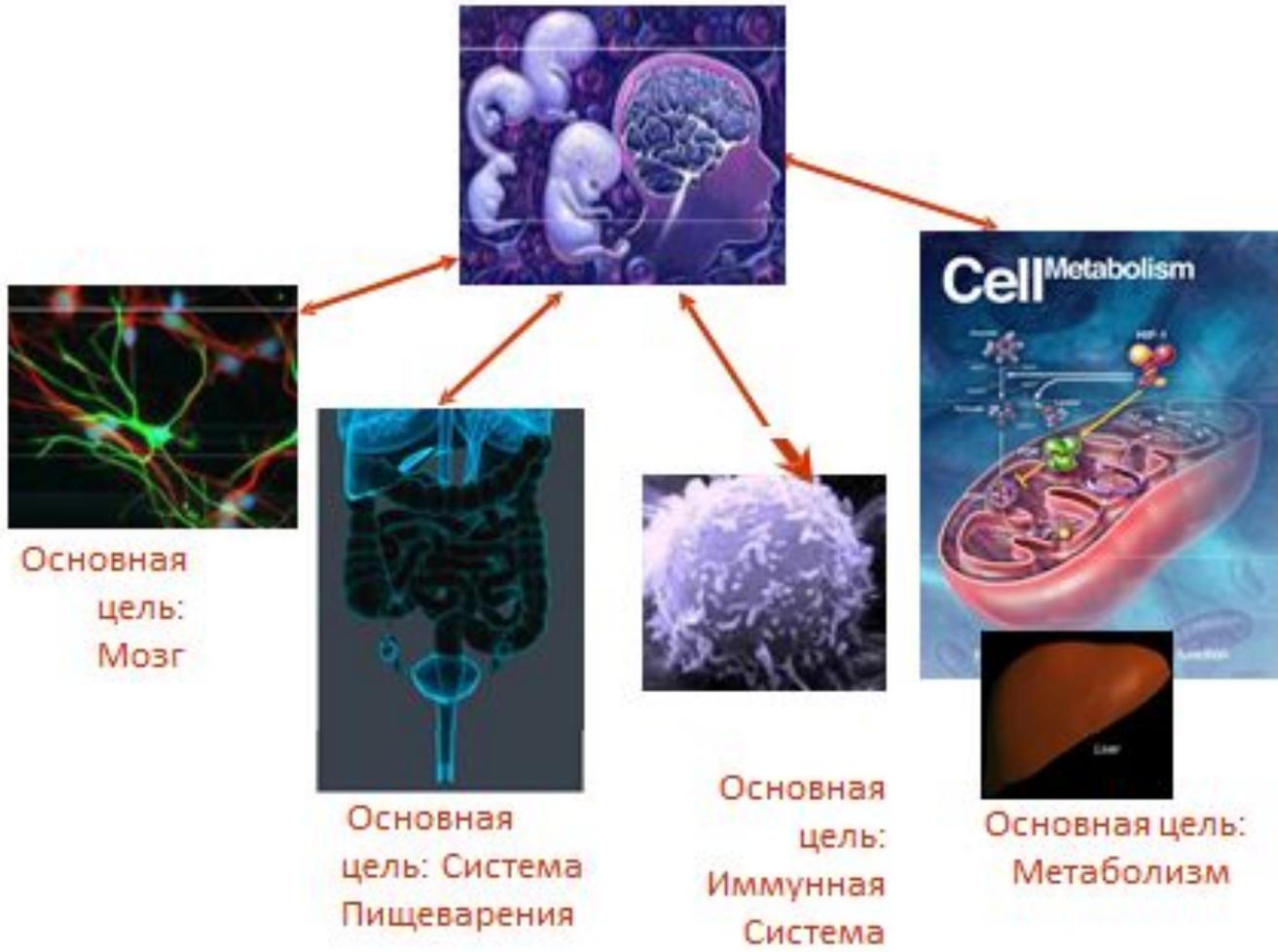
[Article Type](#)

**Вывод:** «Использование психотропных препаратов распространено среди даже очень маленьких детей с РАС. К факторам, не связанным с клиническими проявлениями, относится **ПРИВЯЗАННОСТЬ К ОБЩЕЙ ПРАКТИКЕ НАЗНАЧЕНИЙ**. Учитывая ограниченную доказательную базу, существует настоятельная необходимость оценки рисков, преимуществ и стоимости лекарственных препаратов и понимания

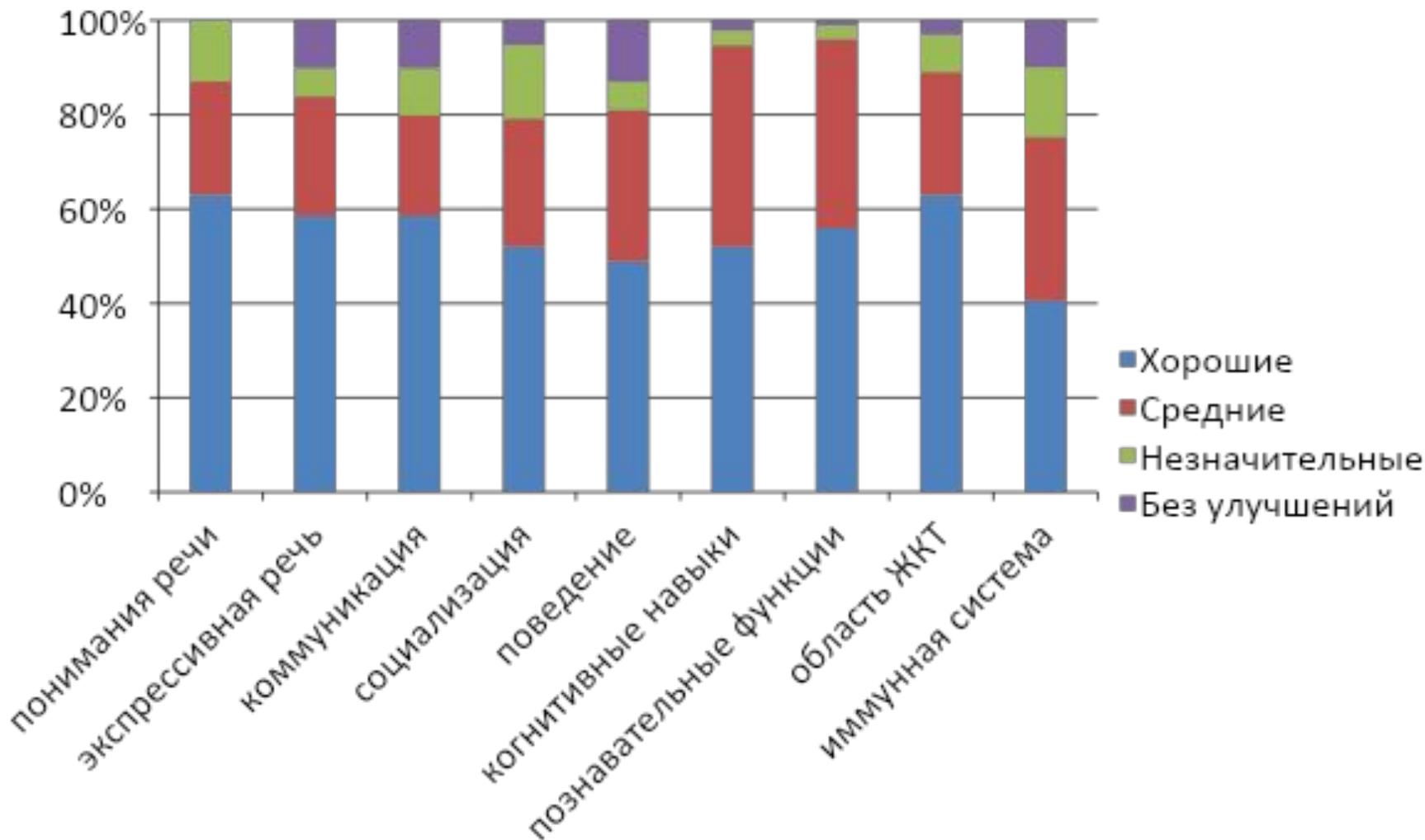
«В выборке 56% использовали по крайней мере 1 психотропный препарат, из которых 20ти процентам было прописано более 3х лекарств одновременно. Их применение было распространено даже среди детей в возрасте от 0 до 2 лет (18%) и от 3 до 5 лет (32%). Нейролептические препараты составили наиболее распространенный класс психотропов (31%), далее следуют антидепрессанты (25%) и стимуляторы (22%).»

«Тенденция злоупотребления лекарственными препаратами может указывать на отсутствие поведенческой терапии в широком доступе в различных штатах США».

# Медицинское обследование. Инструментальные и лабораторные направления.



# Эффективность комплексной педиатрической помощи при аутизме



# Направления актуальных исследований

- Превенция аутизма: можно ли предупредить развитие аутизма ?
- Биологическая диагностика: можно ли найти биомаркеры аутизма (период беременности и неонатальный период)?
- От 18% до 20% восстановления: какие вмешательства играют ключевую роль в восстановлении?
- Иные обнадеживающие исследования:
  - Изучение стволовых клеток
  - Субтипирование аутизма



# Аутизм. Evidence-based practice

## PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

"Pediatrics" (журнал Американской академии педиатров), ноябрь 2012 года - метааналитический обзор 325 статей по немедицинским формам вмешательства при РАС:

наиболее эффективные методы - **немедицинские формы лечения** аутизма

ключевые исполнители вмешательства при аутизме - представители **неврачебных специальностей**.

наибольшую доказательную базу («золотой стандарт» реабилитации, обучения и социализации людей с аутизмом) имеют:

- методы прикладного поведенческого анализа (АВА-терапия) и структурированного обучения (в объеме не менее 25 часов в неделю),
- методы программ развития социальных навыков
- для безречевых детей система коммуникации посредством обмена карточками (PECS).

# Аутизм. Evidence-based practice. Поведенческая терапия



Наивысшей доказательностью обладают две категории поведенческой терапии:

- первая - комплексный подход к развитию, например, Денверская Модель «Ранний старт» (Early Start Denver Model),
- вторая основана на принципах прикладного анализа поведения по модели доктора Lovaasa из Калифорнийского Университета в Лос-Анджелесе (UCLA/Lovaas).

## Эффективность:

- Денверская Модель «Ранний старт» демонстрирует существенные улучшения вербальных способностей после одного года интенсивных занятий (40 часов в неделю). Через два года положительная динамика сохраняется, и отмечаются улучшения моторики, повседневных и языковых навыков. Согласно плану диагностического обследования при аутизме (ADOS), степень выраженности расстройства сохраняется по истечении двух лет интенсивной терапии.
- Модель Раннего Интенсивного Вмешательства (UCLA Model of Early Intensive Behavioral Intervention) демонстрирует значительный успех в адаптивном поведении по истечении четырех лет пострегистрационных испытаний.

# Аутизм. АВА-терапия

Прикладной поведенческий анализ (направление поведенческой психологии) – научно-доказанный «золотой стандарт» реабилитации и обучения людей с аутизмом

- Прикладной поведенческий анализ – формализованный способ приложения разработанных в поведенческих науках методик и инструментов в конкретной практике модификации любого индивидуального поведения.
- Принципы, методика и общая эффективность прикладного поведенческого анализа подтверждены наибольшим количеством научных доказательств, по сравнению с прочими терапевтическими и образовательными методами для детей с аутизмом.
- В настоящее время является единственным методом терапии аутизма, рекомендованным Министром Здравоохранения США для достижения долговременного благоприятного эффекта



*“Тридцать лет научных исследований продемонстрировали доказанную эффективность применения поведенческих методов для коррекции нежелательного поведения и развития коммуникативных, учебных и социальных навыков у людей с аутизмом”. (Доклад о психическом здоровье Министра Здравоохранения США, 1999 г)*

# Пирамида вмешательств

Телесно-ориентированные терапии, сенсомоторная коррекция, ЛФК, эрготерапия, продуктивная деятельность, спорт

Прикладной поведенческий анализ, оперантное научение, вербально-поведенческий подход, когнитивно-поведенческая терапия и другие поведенческие практики (выбор на основании объективного тестирования)

Стандартная педиатрическая помощь (общая и специальная), соответствующая индивидуально выявленным сопутствующим состояниям

- **Обучение**
- **Реабилитация**
- **Профилактика**
- **ЛЕЧЕНИЕ**
- **Паллиатив**

Изменение среды и образа жизни, организация питания, изменение подхода к вакцинации, элиминация всех факторов риска, превенция аутизма у младших сиблингов

Психофармокология, скоровспомощные меры (обезболивание, седация)

# Ключевые принципы организации комплексной мультидисциплинарной медицинской помощи детям с РАС и ННР

1. Выделение и формирование понятия «Группа риска по аутизму и ННР».

2. Выявление принадлежности к группе риска должно происходить в системе педиатрической помощи

3. Признание аутизма и ННР педиатрической проблемой (закономерности «аутистической» физиологии и лечение патологии, наиболее часто встречающейся у детей с аутизмом и ННР, есть предмет педиатрии).

5. Акцент на повышенную потребность в педиатрических и общетерапевтических медицинских услугах

6. Изменение статуса психиатрии в системе медицинской помощи детям с РАС и ННР. Принципиальная корректировка содержания и характера специальной психиатрической помощи

7. Изменение взгляда на роль генетических факторов аутизма и реформирование генетических методов диагностики.  
10. Кадровое

8. Дифференциальная биомедицинская диагностика согласно актуальным научным данным о РАС (с применением стандартных биологических и инструментальных методов, принятых в педиатрии)

9. Профилактика рисков манифестации РАС и ННР (пренатальный мониторинг, скрининг и коррекция организма матери до беременности, организация образа

11. Особенности организации помощи, отвечающие принципам мультидисциплинарного подхода и специфике сенсорных

# Дети с аутизмом – это просто дети



# Дети становятся взрослыми

Международное совещание по изучению аутизма в Атланте 2014 г. (исследование Kaiser Permanente Северной Калифорнии):

Исследованы медицинские записи для 23188 физических лиц в возрасте 18 лет и старше, зарегистрированных в страховых отчетах в период между 2008 и 2012 (2108 были с диагностированным аутизмом).

"Почти все заболевания значительно чаще встречаются у взрослых с расстройствами аутистического спектра, чем в контрольной группе взрослых, в том числе сахарный диабет, желудочно-кишечные расстройства, эпилепсия, нарушения сна, дислипидемия, артериальная гипертензии и ожирение", - заключили исследователи.

**Ученые считают, что одной из причин высокой распространенности проблем со здоровьем у взрослых с аутизмом могут быть характерные социальные и коммуникативные трудности, запущенность и недооцененность заболеваний в детстве, а, кроме того, сенсорная чувствительность, распространенная среди этой группы людей. может привести к**

# Особенности кадрового обеспечения медицинской помощи детям с РАС и ННР



Для успешного построения системы медицинской помощи детей с РАС и ННР необходимы следующие квалификации

- Педиатр развития (специалист с дополнительной целевой подготовкой в системе первичной педиатрической помощи)
- Специалист по прикладному поведенческому анализу.
- Детский психиатр с базовой компетенцией в поведенческом анализе.
- Детский невролог со знанием особенностей сенсомоторной специфики аутизма.

# Стратегия профессионализации персонала



- Педиатр развития – повышение квалификации со специализацией в детском развитии и социальной педиатрии
- Детский психиатр – повышение квалификации в области поведенческих наук
- Детский невролог - повышение квалификации в области нейробиологии аутизма
- Специалист по прикладному поведенческому анализу:
  - Разработка профессионального стандарта
  - Заведение профессии в квалификационный реестр РФ
  - Профессиональная переподготовка на базе психолого-педагогических или медицинских вузов (второе высшее по специальности «Прикладной поведенческий анализ»)

# Советы профессионалам (директор ARI Стивен Эдельсон)

- «Рука на пульсе» исследований  
([ClinicalResearchInAutism.com](http://ClinicalResearchInAutism.com))
- Быть посвященным в смежные  
области аутизма
- Слушать родителей: они знают  
своего ребенка лучше все



# Советы родителям

- Быть осведомленными во многих областях аутизма
- Бежать подальше от людей, которые обещают вылечить вашего ребенка
- Стараться информировать педагогов своего ребенка последних достижениях в



# Общие выводы

- После 75 лет с установления нозологии «аутизм» мы лишь пытаемся понять причины и нащупать лучшее лечение
- Наибольшее количество знаний получено в последние 5 лет
- Главная деятельность – обмен новыми находками между родителями и профессионалами

