

Расстройства аутистического спектра

Определение, распространенность,
выявление,
Диагностика

Н.Л. Горбачевская, д.б.н., профессор



аутизм
МГППУ ФРЦ

Расстройства аутистического спектра.

Что это такое?

Расстройств аутистического спектра (РАС) – это **пожизненные** нарушения развития нервной системы, возникающие на самых ранних этапах онтогенеза. Основные особенности расстройств аутистического спектра включают постоянные **трудности в вербальной и невербальной коммуникации**, а также **ограниченные повторяющиеся модели поведения, интересов или деятельности.**



Расстройства аутистического спектра.



Эти расстройства, влияют на важнейшие аспекты человеческого поведения, такие как социальное взаимодействие, коммуникация, выражение сложных идей и эмоций, формирование и поддержание межличностных отношений. Трудности коррекции этих расстройств обусловлены тем, что они нарушают основные врожденные программы человека – социальные и коммуникативные.



Катамнестический выход

Не более 10-20% детей с аутизмом ($IQ > 70$) став взрослыми, могут приспособиться к относительно самостоятельной жизни в будущем. Однако большинство из них живут в общинах под присмотром социальных работников. Они, в основном, занимаются подсобными работами, только единицы имеют работу в соответствии с их интеллектуальным потенциалом.

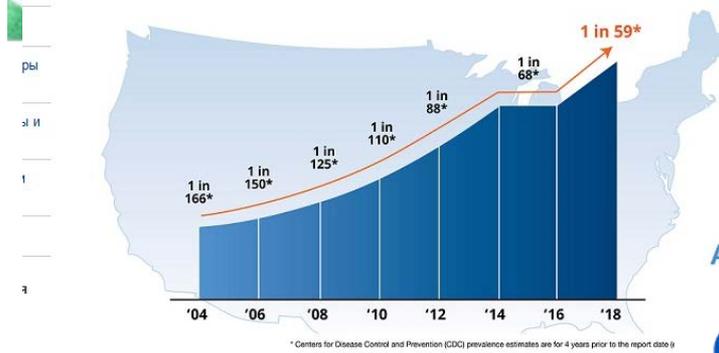


Распространенность РАС

В настоящее время в США по официальным данным 1 из 59 детей имеет это заболевание, причем этот показатель одинаков во всех расовых, этнических и социально-экономических группах. Исследования, проведенные в Азии, Европе и Северной Америке выявили наличие этого расстройства у 1% - 2% обследованных детей. У мальчиков РАС встречается примерно в 4 раза чаще, чем среди девочек (1 из 38 мальчиков, 1 из 152 девочек).



Estimated Autism Prevalence 2018



Возможные причины возникновения РАС

Генетические факторы

Применение методов молекулярного кариотипирования с использованием микроматриц (ArrayCGH) позволило обнаружить у детей с аутизмом и умственной отсталостью в 88% случаев различные аномалии и вариации генома (CNV), из которых больше половины были несбалансированными. Это означает, что нарушения генома, которые не выявляются обычными методами анализа хромосом, часто встречаются у детей с аутизмом (Юров И.Ю. и др. Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма // Психиатрия. – 2013. - № 1(57). - С. 51-57).

Эпигенетические факторы

- изменение пищевого рациона,
- неконтролируемое количество антибиотиков, гормонов и пестицидов в продуктах питания, ведущее к нарушению нашего микробиома,
- неудачный график профилактических прививок, по срокам максимально приближенный ко времени основных событий в постнатальном формировании ЦНС,
- соматические заболевания любой этиологии. Все эти, и множество других факторов являются стрессорными для клетки .

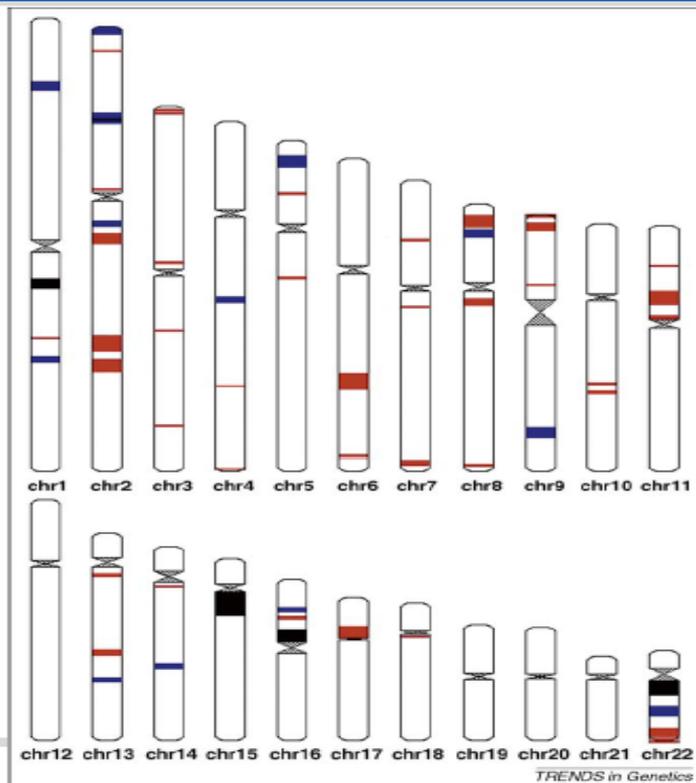


Молекулярное кариотипирование с использованием микроматриц (ArrayCGH). Обнаружены нарушения практически во всех хромосомах

Red: ASD

Blue: Schizophrenia

Black: Both

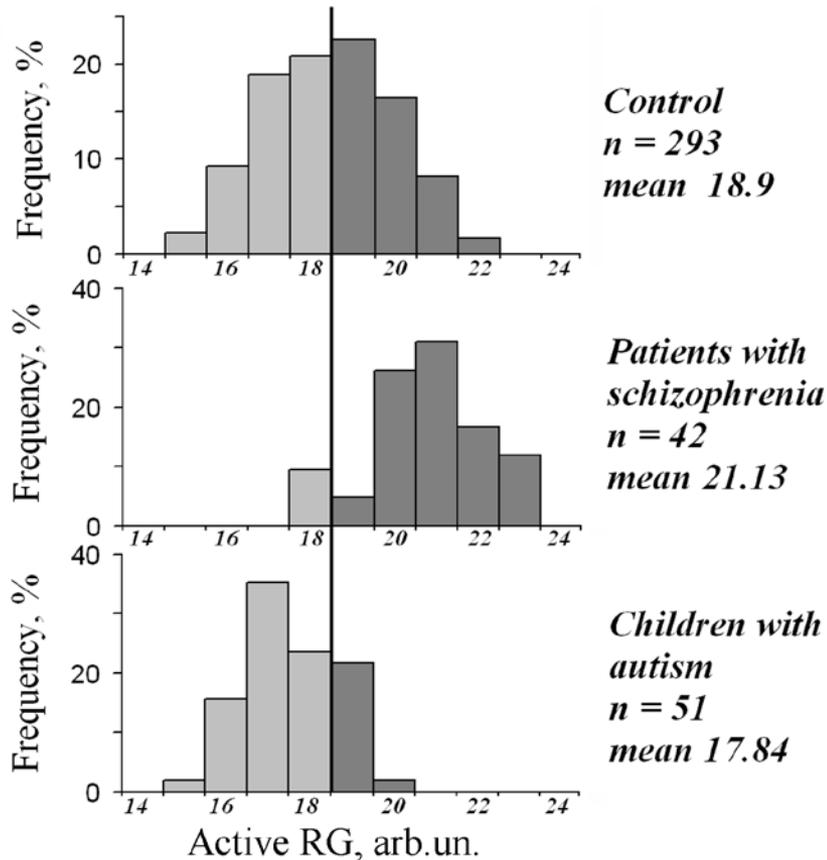


Merikangas *et al* 2009

Yale SCHOOL OF MEDICINE



Эпигенетические факторы. Устойчивость к окислительному стрессу. Количество активных рибосомных генов.



Одним из основополагающих факторов, определяющих способность клетки эффективно отвечать на стресс и выживать, является возможность быстрой активации белковых синтезов, что в свою очередь зависит от скорости синтеза рибосом *de novo*. Количество активных копий РГ в геноме влияет как на стрессоустойчивость здорового индивида, так и на развитие заболеваний. **Обнаружена низкая копияность активных рибосомных генов у лиц с РАС**

- (Л.Н.Пороховник и др
- Журнал общей биологии. - 2013. - Т. 74. - №5. - С. 362-375).



Скрининговые методики

- Высокая распространенность РАС требует адекватных методов их ранней диагностики. Было показано, что раннее вмешательство позволяет предотвратить развитие вторичных поведенческих нарушений. Однако, существует большой разрыв между временем появления проблем у ребенка и возрастом постановки диагноза. Очевидно, что для своевременного выявления этих расстройств необходимо использовать апробированный инструментарий, который дает высоко достоверные данные. В Европе недавно были подведены первые итоги скрининга 70 000 детей, в которых использовались 18 различных методик.

Ранний скрининг РАС – (18-30 мес.)

- Первая скрининговая методика **CHAT Checklist for Autism in Toddlers** Опросник для выявления аутизма у малышей. **Возраст ребенка 18 месяцев.** Была разработана в Англии и опубликована в 1992 году исследователями Baron-Cohen S., Allen J. и Gillberg C.. Состоит из 14 вопросов, на 9 отвечают родители, на 5 клиницист. Чувствительность 0,38. Специфичность 0.98. Время заполнения 10 минут



- **M-CHAT Modified-Checklist for Autism in Toddlers.** (Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA.), 2001
- Состоит из 23 вопросов, на все вопросы отвечают родители. **Возраст ребенка 18 -30 месяцев.** Время заполнения 10 минут. Чувствительность 0,87. Специфичность 0.99. Этот опросник есть на сайте фонда «Выход» в свободном доступе.

Благодаря распространению скрининговых методик для малышей, РАС стали выявлять раньше.

Some Progress Has Been Made in Identifying Children with ASD at Younger Ages
Median age at earliest comprehensive developmental evaluation



Скрининг РАС (36 -82 мес).

- **SCQ. Social Communication Questionnaire**
(Berument SK, Rutter M, Lord C, et al. Autism screening questionnaire: diagnostic validity. Br J Psychiatry J Ment Sci.
- **Социально-коммуникативный опросник.**
Состоит из 40 вопросов, на все вопросы отвечают родители. **Возраст ребенка 36-82 месяца.** Время заполнения 10 минут. Чувствительность 0,74. Специфичность 0.54. Есть русскоязычная версия опросника

Диагностика РАС.

Стандартизированные диагностические методики:

- **ADOS-2** (Autism Diagnostic Observation System)- стандартизированное исследование поведения (время обследования 45 мин, обработка результатов 1 час),
- **ADI-R** (Autism Diagnostic Interview –Revised) стандартизированное диагностическое интервью (2,5 часа). Эти две методики являются золотым диагностическим стандартом. Сейчас они доступны в России

Нейробиологические исследования для диагностики РАС

- **Магнитно-резонансная томография (МРТ)** предполагает прямое измерение органического поражения структур головного мозга.
- **Диффузионное тензометрическое изображение (DTI)** измеряет целостность участков белого вещества в головном мозге.
- **Функциональная нейровизуализация (fMRI)** обеспечивает измерение кровотока в головном мозге, которое можно оценить во время выполнения различных задач.
- **Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)** измеряет метаболические изменения в головном мозге. Менее распространенный и редко используемый у маленьких детей из-за использования радиоизотопов,
- **Технология Near Infrared Spectroscopy (NIRS)** - это метод измерения светопоглощения в мозге для оценки изменений кровотока
- **Э ЭГ-исследования**



Нейроанатомия аутизма. Основные результаты

Современные нейроанатомические исследования убедительно доказывают, что **в основе поведенческих нарушений при аутизме лежит патология развития нейрональных структур мозга.**

Основные модели аутизма указывают на атипичное развитие нейрональных связей между функциональными отделами мозга : **чрезмерное увеличение локальных связей и дефицит удаленных связей.** (Kana, R. K . et al, 2011; Emerson, R. W. et al., 2017).

Показаны нарушения связей **соматосенсорной коры, зрительной коры и субкортикальных областей мозга при аутизме** (Chen, C. P. et al. 2015).

До 3-х лет обнаруживается **ускоренный рост лобной коры, височной коры и миндалевидного тела, затем останов нейродегенерация.**



Нейроанатомия аутизма. Основные результаты

- Выявлено, что микроструктурные нарушения фронто-лимбических функциональных связей в 6 месяцев жизни определяют способность к совместному вниманию (основа социальной коммуникации) в 9 месяцев жизни. (Elison, J. T. *et al.* (2013).
- Микроструктурная организация мозолистого тела ассоциируется с нарушением зрительно-моторной координации 7-ми месячных детей, у которых впоследствии будет диагностирован аутизм (Elison, J. T. *et al.*, 2015)
- К сожалению, эти современные методы исследования малоприменимы для массовой диагностики РАС, т.к. нарушения развития мозга возникают в самом раннем возрасте.



Диагностика РАС с помощью нейрофизиологических методов

Метод математической классификации ЭЭГ оказался в состоянии разграничить детей с РАС и детей с низким риском РАС с вероятностью около 100% (**EEG Analytics for Early Detection of Autism Spectrum Disorder: A data-driven approach** [William J. Bosl](#), [Helen Tager-Flusberg](#) & [Charles A. Nelson](#) *Scientific Reports* **volume 8**, (2018)). Исследовано 188 младенцев в возрасте 3,6,9,12, 24 и 36 месяцев жизни. 2 группы: высокий риск РАС 99 младенцев (есть старший ребенок с РАС), низкий риск РАС 89 младенцев (нет старшего ребенка с РАС). Запись ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с открытыми глазами в течение 2 минут. 19 электродов, установленных по системе 10-20%. Чувствительность и специфичность около 100%. Разграничение возможно уже в 3 месяца и сохраняется на всем исследованном промежутке времени - до 36 месяцев.

Наше исследование (Горбачевская и др. 2018) позволило достоверно ($P < 0,01$) разделить по данным ЭЭГ-картирования 90 детей с одинаково низким уровнем адаптивных навыков по наличию или отсутствию РАС.



Протокол пошаговой диагностики РАС.

Шаг 1.

Выявление с помощью скрининговых и диагностических методов подозрения на наличие РАС → обращение к психиатру для подтверждения диагноза и обсуждения плана помощи ребенку.

Шаг 2.

Всестороннее неврологическое обследование и нейрофизиологическое исследование. Оно позволяет выявить изменения по органическому типу, эпилептические нарушения, паттерны ЭЭГ, характерные для определенных синдромальных форм психической патологии, определить соответствие ЭЭГ «возрастной норме» и степень и характер отклонений курса ЭЭГ от нормативного.

Исследование ВП для выявления патологии сенсорных систем

В результате второго шага выявляются дети с органической патологией, сенсорными нарушениями, эпилепсией.



Протокол пошаговой диагностики РАС.

Шаг 3.

Исключение синдрома Мартина- Белл (Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X).

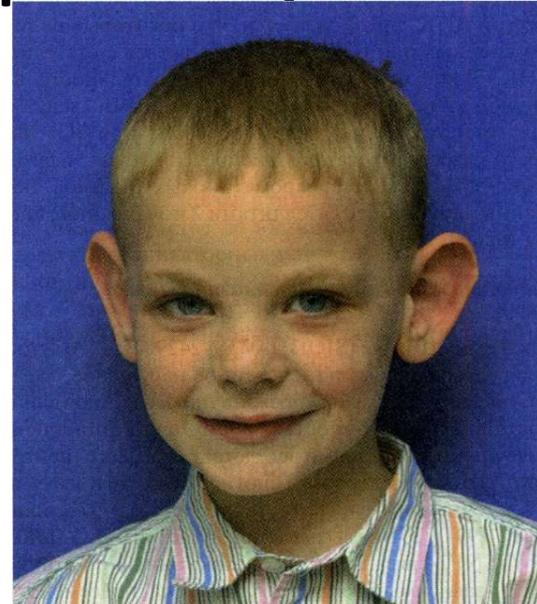
- Частота в общей популяции 1:2 500-6 000. Предполагается, что в выборке детей с выраженными интеллектуальными нарушениями и аутизмом будет выявлено не менее 4-6 % пациентов с полной мутацией.



Синдромальные формы аутизма

Синдром Мартина-Белл
(Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X)

- Синдром премутации гена FMR1 (FXS/AT)



Протокол пошаговой диагностики РАС.

Шаг 4.

Исключение других известных форм синдромальной патологии.

Осуществляется клиническим генетиком. При подозрении на определенную наследственную патологию проводятся дополнительные исследования, в частности, стандартный метаболический скрининг. В случае подозрения на синдром Ретта (у девочек) исследуется мутации гена MeCP2.

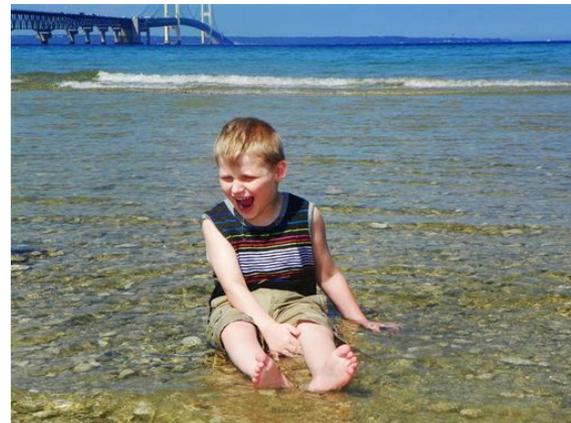
В результате четвертого шага выявляются пациенты с описанными формами наследственной патологии.

Синдромальные формы аутизма

Синдром Ретта



Синдром
Ангельмана



Протокол пошаговой диагностики РАС

Шаг 5.

•

Выявление неизвестных форм психической патологии - молекулярное кариотипирование на микрочипах

С этой целью необходимо использовать метод молекулярного кариотипирования (**array CGH**) на ДНК микрочипах, который позволяет повысить выявляемость геномных аномалий и вариаций генома (**CNV – copy number variations**) до 70%. В этих случаях необходим биоинформационный анализ результатов молекулярного кариотипирования, позволяющий выявить гены, нарушение функционирования которых может приводить к клиническим проявлениям. **Это необходимо для первичной профилактики РАС и послужит основой для научно обоснованного лечения геномных заболеваний**



Протокол пошаговой диагностики РАС

Шаг 6.

Диагностика нарушения развития при аутизме для построения образовательного маршрута.

Исследование сенсорного профиля (изменен у 80-90%) [Baranek GT¹](#), [David FJ](#), [Poe MD](#), [Stone WL](#), [Watson LR](#). Sensory Experiences Questionnaire: [Child Psychol Psychiatry](#). 2006 Jun;47(6):591-601.

Исследование когнитивного профиля (более 50% лиц с РАС имеют интеллектуальные нарушения)

WISC-IV (Wechsler Intelligence Scale For Children- Fourth Edition (Wechsler, 2003),

Leiter-3 (Gale H. Roid, Lucy J. Miller et al, 2013).

PEP-3 - Psychoeducational Profile, Third Edition. (Eric Schopler, PhD, Margaret D. Lansing, et al., 2004)



Протокол пошаговой диагностики РАС

Шаг 6.

Оценка адаптивного поведения. У всех людей с РАС уровень адаптивных навыков ниже возрастных.

VABS - II - Vineland Adaptive Behavior Scales ([Sparrow, Cicchetti, & Balla, 2005](#)).

Шкалы адаптивного поведения Вайнленда,

2-й ред.

Оценка дезадаптивного поведения. Все люди с РАС демонстрируют в той или иной степени дезадаптивное поведение.

Repetitive Behavior Scale-Revised (Bodfish et al. 2000)

(Lam KS, Aman MG. The Repetitive Behavior Scale-Revised: independent validation in individuals with autism spectrum disorders, J Autism Dev Disord., 2007, 37 (5)

PEP-3 - Psychoeducational Profile, Third Edition. (Eric Schopler, PhD, Margaret D. Lansing, et al., 2004)

VABS - II Шкалы адаптивного поведения Вайнленда



Заключение

Наши знания о раннем развитии детей с РАС становятся все более полными. Применение стандартизированных скрининговых методов в раннем возрасте дает возможность распознавать аутизм уже на втором году жизни, а диагностика многопрофильной командой специалистов позволяет максимально рано оказывать эффективную помощь.



Спасибо за внимание!