

ПАТОГЕНЕЗ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ АУТИЗМЕ

¹Рева Г.В., ¹Гульков А.Н., ³Биктулова А.В., ¹Денисова А.С., ¹Шикалова М.С.,
³Рева Д.В., ⁴Горбатенко Р.С., ¹Шиндина А.Д., ¹Тудаков В.С., ¹Коробкин А.И.,
¹Сергиевич А.А., ^{1,2}Рева И.В.

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, Япония;

³Филиал государственного бюджетного профессионального образовательного учреждения «Владивостокский базовый медицинский колледж», Партизанск;

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1» (ГБУЗ «ПККБ № 1»)

Публикация представляет анализ имеющихся в доступной литературе концепций этиологии аутизма, патогенеза этой патологии и перспектив социализации пациентов в результате различных методов коррекции этих состояний в зависимости от тяжести течения. Отмечен рост данной патологии среди новорожденных, что свидетельствует об актуальности ведущихся в данном направлении исследований. На основании того, что пациенты не диагностируются как слабослышащие или имеющие низкое зрение, проблема аутизма и клинических проявлений связана с врожденными пороками развития на этапе формирования корковых анализаторов. Также авторы пришли к выводу, что на современном этапе существует возможность повлиять на ключевые симптомы аутизма формирующегося мозга, но после завершения процесса изменить то, как он функционирует, сложно, как и исправить нарушение социальной взаимности, дефицит в общении и ограниченный, повторяющийся поведенческий репертуар. Также впервые сделано предположение о роли нарушений развития эпифиза в данной патологии при дисгенезе мозгового песка. Поэтому следует создавать архив биоптатов материала по данной патологии с учетом всех звеньев патогенеза. Не исключается возможность лечения аутизма не только с помощью педагогических коррекционных методов, но и применение физиотерапии.

Ключевые слова: аутизм, морфогенез, нейрогенез, когнитивные расстройства, эпифиз, гематоэнцефалический барьер, синдром Аспергера, гиперактивность, нарушение миграции нейронов.

PATHOGENESIS OF COGNITIVE DISORDERS IN AUTISM

¹Reva G.V., ¹Gulkov A.N., ³Biktulova A.V., ¹Denisova A.S., ¹Shikalova M.S.,
³Reva D.V., ⁴Gorbatenko R.S., ¹Shindina A.D., ¹Tudakov V. S., ¹Korobkin A.I.,
¹Sergievich A.A., ^{1,2}Reva I.V.

¹FSAEU HE Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²International Medical Research and Education Center (Niigata, Japan);

³Branch of the state budget professional educational institution "Vladivostok Basic Medical College, Partizansk;

⁴State budgetary healthcare institution Primorsky Regional Clinical Hospital № 1 RBUZ PKKB No. 1

The publication presents an analysis of the available literature on the concepts of the etiology of autism, the pathogenesis of this pathology and the prospects for the socialization of patients as a result of various methods of correcting these conditions depending on the severity of the course. The growth of this pathology among newborns was noted, which indicates the relevance of research in this direction. Based on the fact that patients are not diagnosed as hard of hearing or have low vision, the problem of autism and clinical manifestations is associated with congenital malformations at the stage of formation of cortical analyzers. The authors also came to the conclusion that at the present stage, it is possible to influence the key symptoms of autism in the forming brain, but after the process is completed, changing how it functions is difficult, as well as fixing a violation of social reciprocity, lack of communication and a limited, repetitive behavioral repertoire. Also, for the first time, an assumption was made about the role of violations of the development of the pineal gland in this pathology during dysgenesis of brain sand. Therefore, you should create an archive of biopsies of the material for this pathology, taking into account all links of pathogenesis. The possibility of treating autism is not excluded not only with the help of pedagogical correction methods, but also with the use of physiotherapy.

Keywords: autism, morphogenesis, neurogenesis, cognitive disorders, pineal gland, blood-brain barrier, Asperger syndrome, hyperactivity, impaired neuron migration.

На современном этапе более 1% детей на планете страдает нарушением аутистического спектра (ASD, РАС) или аутизмом, при этом его механизмы не известны, данное расстройство до сих пор плохо изучено, патогенетически обоснованная ранняя диагностика отсутствует во всех странах мира, а число пациентов с данной патологией каждый год увеличивается на 10% [1]. По данным ВОЗ, за последние семь лет средний прирост детского населения с этим диагнозом достиг 13% в год. Получены данные, что количество аутистических пациентов возрастает каждый год в геометрической прогрессии в результате изменения диагностических критериев расстройства вследствие перехода с DSM-III-R на DSM-IV. Официальная версия просто объединяет множество симптомов из разных обособленных патологий в одно широкое определение таким образом, что и гиперактивность, и полная отрешенность сознания рассматриваются как признаки аутизма [2].

Так называемые первазивные расстройства развития (ППР) составляют подавляющее большинство РАС, синдром Аспергера – около 0,3 на 1 000 случаев, атипичные формы детского дезинтегративного расстройства и синдром Ретта встречаются значительно реже [3]. Следует признать противоречие науки и реальности в данном вопросе, способствующее тому, что в настоящее время тысячи детей не получают патогенетически обоснованной квалифицированной помощи. Обоснование полноценной исчерпывающей теории аутизма представляет большие трудности. Спектр симптомов, отражающих дефицит и особые способности этих больных, на современном этапе не имеют данных по этиологии, лежащей в основе своеобразий патологического развития. В зависимости от наших представлений о механизмах развития аутизма находится разработка стратегии и поиск патогенетически обоснованного лечения. Методы профилактики аутизма, как и этиотропное лечение, фактически отсутствуют [4]. Имеющиеся в арсенале средств лечения аутизма программы направлены на лечение следствия развивающейся патологии, поэтому эффективность такого лечения крайне низкая, прогноз социальной адаптации детей, страдающих аутизмом, в целом неблагоприятный. Пациенты с аутистическим спектром отклонений имеют низкие результаты социальной адаптации, как следствие, проблемы в области занятости, независимого образа жизни и участия в жизни социума [5]. Актуальность необходимости дальнейшего изучения факторов, способствующих достижению результатов для более эффективной поддержки особенных детей в успешном переходе к социальной активности, высокая, так как аутизм приобретает черты эпидемии XXI века.

Целью исследования является изучение патогенеза аутизма.

В исследовании проведен анализ данных литературы по вопросам эпидемиологии и патогенеза аутизма.

Господствующая до современного этапа теория У. Фрифа о связи аутизма со специфическим дисбалансом в интеграции информации, на современном этапе была заменена теорией аутизма У. Фрифа, А. Лесли, С. Барон-Кохен (2004), приобретшей исключительную популярность и получившей название теории намерений, которая постулирует, что триада поведенческих нарушений при аутизме обусловлена повреждением фундаментальной человеческой способности понимать намерения других людей, базирующейся на отсутствии врожденного когнитивного механизма, обеспечивающего формирование особого типа представлений о ментальных состояниях [6]. Данная гипотеза не учитывает этиологических факторов когнитивных расстройств и гипотетически утверждает связь нарушений психоэмоциональной сферы при аутистических отклонениях с получением недостаточной соответствующей постнатальной вербальной и зрительной информации от окружающей среды. Так как пациенты не диагностируются как слабослышащие или имеющие низкое зрение, проблема связана с врожденными пороками развития на этапе формирования корковых анализаторов. Концепция постнатальных нарушений недостаточно подтверждена, как и теория последствий вакцинации, связывающая аутистические отклонения с токсическим воздействием ртутисодержащего консерванта вакцин или с алиментарными факторами, включающими токсины.

Имеющиеся аналогии симптомов аутизма с симптомами отравления ртути, а также совпадение сроков создания долгохранящихся вакцин в 40-х годах XX века, появление термина «аутистические отклонения», объединившие в себе широчайший спектр психологических симптомов, опровергаются единичными описаниями этой патологии в древних летописях, а также наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в мозге, защищающем нейроны. Однако структуры лимбической системы, гипоталамуса, нейрогипофиза и эпифиза, отвечающие за эмоциональную сферу и чувства человека, не имеют ГЭБ, поэтому этот фактор нельзя исключить полностью. Из исследований профессора университета в Кентукки Бойда Хейли (1999) известен процесс разрушения мембран нейронов ртутью (тимеросал), ведущий к разрушению тубулина, формирующего структуру аксонов, с демиелинизацией нервных волокон, аналогичной болезни Альцгеймера. При этом токсические эффекты могут быть скрытыми, и симптомы отравления могут проявиться через длительный период в несколько лет. Несомненно, что в основе аутизма лежит различной степени поражение центральной нервной системы, от которого зависит специфика нейропсихологических синдромов, сопоставимых с психологической моделью [7]. Принято считать, что аутизм является патологией с выраженным и всесторонним дефицитом социального взаимодействия и общения, трудностями восприятия нового, а также ограничением интересов и повторяющимися

действиями. Аналогичные состояния, при которых отмечаются более мягкие признаки и симптомы, являются расстройствами в рамках аутистического спектра. Следствием этого являются когнитивные расстройства и эмоциональная несостоятельность, как первичная производная от когнитивного дефицита. Т. Смитс, в отличие от д-ра Пауля Оффита, считает, что аутизм излечим, в связи с тем что мозг не повреждается, а только блокируются некоторые его функции. Методы детоксикации, ведущие к разблокировке нейронов, представляют большую часть консервативной терапии аутизма по рекомендациям Т. Смитса, однако научных доказательств эффективности его метода лечения в рамках Complete Elimination Autism Spectrum Disorder (CEASE) не получено. Также в качестве этиологических факторов развития аутистических проявлений рассматриваются факторы стресса, действующие на ребенка до и после его рождения, связанные с вакцинацией, анестезией, неоднократными курсами антибиотикотерапии, приёмом различных медикаментов, токсичных веществ, а также неблагоприятные факторы, полученные родителями до зачатия ребенка. Неинвазивные методы диагностики, включая МРТ, указывают на измененное развитие и организацию аутичного мозга без выявления тонких механизмов клеточных и молекулярных основ этого расстройства. Посмертные исследования нервной ткани человека в настоящее время представляют собой единственный адекватный вариант для проведения таких исследований. Однако доступность высококачественной нервной ткани при ASD (РАС) крайне ограничена. Разработка эффективных методов профилактики и лечения аутизма будет зависеть от понимания морфогенетических нарушений и лежащих в их основе невропатологических расстройств. Поэтому был создан Нейробиобанк Национальных институтов здравоохранения (NIH), представляющий федеральный исследовательский ресурс для разработки эффективной стратегии в лечении неврологических, психологических и психиатрических патологий человека. По официальной версии, аутизм является генетическим заболеванием, однако большие надежды, возлагаемые на генетику, в основном не оправдались. Ряд синдромальных форм аутизма, таких как синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта и некоторые другие, являются результатом определенной генетической поломки. Но большая часть случаев аутизма находится за рамками синдромальных форм, поэтому анализ ДНК не только не позволит диагностировать аутизм, но даже с достаточной точностью отнести его к группе риска.

Известно, что нарушение зрения, имеющееся с рождения или с раннего детства, также может привести к психосоциальным и эмоциональным расстройствам. Проблема со зрением у детей может быть не всегда очевидна, потому что один глаз может компенсировать слабость зрения второго. Также дети привыкают считать свое зрение

единственно верным и не жалуются на размытие картинки или пятна в глазах. Ребенок с аутизмом может быть неспособен рассказать о своих офтальмологических проблемах из-за речевых трудностей. Получены данные, что 11-40% детей в группе с нарушением зрения проявляют некоторые черты аутизма [8]. И наоборот, исследования при расстройствах аутистического спектра позволили получить доказательства зрительной дисфункции, а также показали, что знание языка и слов связано с той же областью мозга, которая отвечает за зрительное восприятие у аутистических пациентов [9]. Аномалии в обработке визуальной информации могут оказывать существенное влияние на качество жизни лиц с аутизмом. Гипотезы и теории, лежащие в основе нейронной этиологии и генетических факторов, ответственных за эти нарушения, а также возможные влияния необычной сенсорной обработки на коммуникацию и поведение, характерные для аутистов, связаны с влиянием этих дисфункций на визуальный анализ. Во всех случаях дети-аутисты были одинаково восприимчивы к иллюзии Эббингауза; как и обычно развивающиеся дети, также проявляли повышенную восприимчивость к иллюзии Мюллера-Лайера и иллюзии Понцо, но только в задаче метода адаптации. Zachi E.C., Costa T.L., Barboni M.T.S. с соавт. (2017) считают, что механизмы хроматических потерь в основе нейрональной патологии могут быть либо на ретинальном уровне или отражают снижение кортикальной интеграции [10]. Этот результат может отражать различия в критериях полного восприятия, связанных как с повреждением корковых формаций, так и нарушением связей органа зрения и мозжечка [11]. Визуальные нарушения могут привести к отсутствию анализа полного зрительного восприятия при аутистических отклонениях, что в дальнейшем приводит к безразличию в отношении к окружающим на фоне нарушений в эпифизе [12]. За полное образное восприятие и анализ отвечают корковые колонки зрительного анализатора, зрительный бугор, четверохолмия и эпифиз, развитие которого тесно связано с развитием периферической части зрительного анализатора. Также отсутствие полной визуализации может быть связано с нарушением межклеточной сигнализации и связей как в отдельных микро-, так и макроколонках. Соответственно такие же нарушения происходят и в других отделах коры мозга, связанных с органами чувств. Повреждение аффилировано с нарушениями в шишковидной железе – эпифизе, так как известно, что мозговой песок отсутствует у больных шизофренией и у детей до 3 лет. Эти данные косвенно свидетельствуют о его отношении к сознанию. Установлено, что маниакально-депрессивное состояние пациентов зависит от количества секретируемого эпифизом серотонина: повышение синтеза сопровождается эйфорией, а понижение – депрессией. Интересен тот факт, что зародыш человека уже на этапе дробления 5 бластомеров содержит адреналин. Страх и страсть, депрессия, агрессивность и эйфория имеют одну и ту же

химическую основу – адреналин. При достижении половой зрелости выработка мелатонина уменьшается, соответствуя переходному периоду подростков, сопровождающегося нестабильностью их психики [13]. С учётом магнитных свойств мозгового песка эти нарушения могут носить характер не только морфологических органических повреждений, но и утраты биофизических и магнитных свойств ткани эпифиза [14; 15]. Следовательно, стратегия купирования этих нарушений должна разрабатываться с учетом методов физиотерапии.

Также известно, что дети с расстройствами аутистического спектра часто имеют проблемы с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), и чем сложнее проблема, тем более яркие признаки аутизма [16]. Недавние исследования подтверждают и подкрепляют теорию о том, что кишечник играет важную роль в развитии РАС. Дисфункция ЖКТ при аутизме может быть связана не с мутациями генов, а с нарушениями миграции клеток нервного гребня, формирующими Ауэрбаховское и Мейснеровское сплетение в стенке ЖКТ. Выявленная другая общая характеристика, свойственная людям с аутизмом, - синдром повышенной проницаемости кишечника, свидетельствует о нарушении дифференцировки эпителия ЖКТ в связи с нарушением формирования стволовых ниш и их окружения из-за отсутствия миграции нейронов НГ, полного спектра сигнальных взаимодействий в клеточных ансамблях. Сопутствующие нарушения в ЖКТ аутистических пациентов также могут быть связаны с нарушением миграции клеток нервного гребня в стенку первичной кишки и их дифференцировкой.

Эти же механизмы миграции нейроглии, формирующей прозрачные среды глаза, присутствуют в мозге, в зрительном и слуховом анализаторе, эпифизе, влияя на коммуникацию нейронов и вызывая дисфункцию всех перечисленных систем.

Заключение. Лечение расстройств аутистического спектра пока не представляется возможным в полной мере, поэтому проводится большое количество исследований, направленных на облегчение некоторых симптомов и улучшение качества жизни лиц с аутизмом и их семей. Имеющиеся лечебные препараты обеспечивают влияние только на незначительные звенья патогенеза аутистических отклонений, не являясь этиотропными, поэтому применяются для смягчения симптоматики. Анализ концепций о механизмах аутизма свидетельствует, что в основе психических расстройств пациентов с РАС лежит органическое поражение нейронов, связанное как с межнейрональными сигнальными взаимодействиями, так и нарушением миграции клеток нервного гребня (КНГ) в ЖКТ, нарушением миграции клеток нейроглии в прозрачные среды глаза с последующими проявлениями нарушений функции соответствующих органов и систем, участвующих в визуальном анализе. С нарушением миграции КНГ можно связать и снижение порога

болевой чувствительности у аутистов. РАС, как и другие нарушения развития нервной системы, как правило, не являются «полностью излечимыми», приобретают хроническое течение. Разработка эффективных методов профилактики и лечения аутизма будет зависеть от понимания нарушений и лежащих в их основе невропатологических расстройств. Существует возможность повлиять на ключевые симптомы аутизма формирующегося мозга, но после завершения процесса изменить то, как он функционирует, сложно. В идеале - вмешательства должны помочь смягчить основные особенности РАС, которые включают нарушение социальной взаимности, дефицит в общении и ограниченный, повторяющийся поведенческий репертуар.

На основании умеренных и сильных доказательств использование прикладного поведенческого анализа и интенсивных поведенческих программ благотворно повлияет на речь и основные отклонения детей с аутизмом, но главные усилия в решении проблемы РАС должны быть направлены на раскрытие этиологии этой инвалидизирующей патологии. Перспективы методов коррекции когнитивных расстройств должны быть связаны с разработкой стратегии ранней диагностики и патогенетически обоснованных методов коррекции нарушений развития нервной системы, межнейронных взаимодействий и миграции на ранних этапах развития человека. Психиатрическая и психологическая диагностика детей с нарушением зрения имеет определенные трудности в разграничении снижения зрения и черт, характерных для аутизма, что обусловлено отсутствием стандартизированных диагностических средств, используемых для диагностики детей с нарушением зрения. Возникает также вопрос о том, какие средства следует использовать в терапии и реабилитации больных.

Список литературы

1. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 3. С. 96-101.
2. Famitafreshi H., Karimian M. Overview of the Recent Advances in Pathophysiology and Treatment for Autism. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2018. V. 17(8). P. 590-594. DOI: 10.2174/1871527317666180706141654.
3. Bejerot S., Nordin V. Autism spectrum syndrome replaces Asperger syndrome and autism. Lakartidningen. 2014. Sep 23. V.111(39). P. 1660-1663.
4. Kashefimehr B., Kayihan H., Huri M. The Effect of Sensory Integration Therapy on Occupational Performance in Children With Autism. OTJR (Thorofare N J). 2018. V. 38(2). P. 75-83. DOI: 10.1177/1539449217743456.

5. Winden K.D., Ebrahimi-Fakhari D, Sahin M. Abnormal mTOR Activation in Autism. *Annu Rev. Neurosci.* 2018. Jul 8. V. 41. P. 1-23. DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-061747.
6. Oliveras-Rentas R.E., Kenworthy L., Roberson R.B. 3rd, Martin A, Wallace GL . WISC-IV profile in high-functioning autism spectrum disorders: impaired processing speed is associated with increased autism communication symptoms and decreased adaptive communication abilities. *J Autism Dev. Disord.* 2012. V. 42. P. 655–664.
7. Хаустов А.В. Исследование коммуникативных навыков у детей с синдромом раннего детского аутизма // *Дефектология.* 2004. №4. С.69.
8. Wrzeńska M., Kapias J., Nowakowska-Domagala K., Kocur J. Visual impairment and traits of autism in children. *Psychiatr Pol.* 2017. Apr 30. V. 51(2). P. 349-358. DOI: 10.12740/PP/OnlineFirst/61352.
9. Hannant P. Receptive language is associated with visual perception in typically developing children and sensorimotor skills in autism spectrum conditions. *Hum. Mov. Sci.* 2018. V. 58. P. 297-306. DOI: 10.1016/j.humov.2018.03.005.
10. Zachi E.C., Costa T.L., Barboni M.T.S., Costa M.F., Bonci D.M.O., Ventura D.F.. Losses in Autism Spectrum Disorders. *Front Psychol.* 2017. Jun 30. V. 8. P. 1127. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.01127.
11. Bruchhage M.M.K., Bucci M.P., Becker E.B.E.. Cerebellar involvement in autism and ADHD. *Handb Clin. Neurol.* 2018. V. 155. P. 61-72. DOI: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00004-4.
12. Glazebrook C., Gonzalez D., Hansen S., Elliott D. The role of vision for online control of manual aiming movements in persons with autism spectrum disorders. *Autism.* 2009. V. 13(4). P. 411-433. DOI: 10.1177/1362361309105659.
13. Escribano B.M., Colin-Gonzalez A.L., Santamaria A., Tunez I. The Role of Melatonin in Multiple Sclerosis, Huntington's Disease and Cerebral Ischemia. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014. № 13(6). P. 1096–119.
14. Гульков А.Н., Рева И.В., Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т., Ямамото Т., Альбрандт К.Ф., Грахова Н.В., Маломан Н.Ю., Гиря О.Ю., Сон Е.А., Шек Л.И. Мозговой песок эпифиза при ишемии мозга // *Фундаментальные исследования.* 2014. № 10-4. С. 654-659.
15. Гудименко В.С., Балдаев С.Н., Штерн А.Г. Роль эпифиза в формировании сознания детей // *Международный студенческий научный вестник.* 2015. № 2-2.; URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=13077> (дата обращения: 15.03.2020).
16. Harrington JW, Allen K. The clinician's guide to autism. *Pediatr Rev.* 2014. V. 35(2). P. 62-78. quiz 78. DOI: 10.1542/pir.35-2-62.