

ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ,
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ

PSYCHOLOGICAL AND PEDAGOGICAL,
MEDICAL AND SOCIAL ASSISTANCE

Роль генетических исследований при лечении аутизма. *Синдром Фелан-Макдермид: история Саши*

Н.В. Соловьева*,

ЗАО «Научный центр персонализированной психиатрии»,
Москва, Россия
drsnv@yandex.ru

Н.С. Кицул**,

Курчатовский реабилитационный центр
для детей и подростков с ограниченными возможностями,
Курчатов, Россия
kicul-n@yandex.ru

Под маской аутизма скрываются различные синдромы. Каждый синдром вызван определенной генетической поломкой, нарушающей развитие головного мозга и приводящей к аутистическим проявлениям. Правильно поставленный генетический диагноз аутизма помогает подобрать лечение и избежать ошибок. В статье рассматривается вариант расстройства аутистического спектра — синдром Фелан-Макдермид. Приводится клинический пример (история Саши): каким образом изменился подход к его лечению после уточнения диагноза.

Ключевые слова: аутизм, расстройства аутистического спектра, синдром Фелан-Макдермид, синдром делеции 22q13.3, генетические исследования.

Для цитаты:

Соловьева Н.В., Кицул Н.С. Роль генетических исследований при лечении аутизма. Синдром Фелан-Макдермид: история Саши // Аутизм и нарушения развития. 2016. Т. 14 № 2. С. 13–19. doi:10.17759/autdd.2016140202

* *Соловьева Надежда Валентиновна*, врач-психиатр, Генеральный директор ЗАО «Научный центр персонализированной психиатрии», Москва, Россия, e-mail: drsnv@yandex.ru

** *Кицул Наталья Сергеевна*, заведующая Курчатовским реабилитационным центром для детей и подростков с ограниченными возможностями, мать ребенка с синдромом Фелан-Макдермид, Курчатов, Курская область, Россия, e-mail: kicul-n@yandex.ru

Аутизм представляет собой врожденное расстройство развития головного мозга, характеризующееся дефицитом социального взаимодействия и общения, ограниченными интересами и ритуалами. И хотя аутизм поражает мужчин и женщин разных национальностей, культур, религий и статуса, люди с расстройствами аутистического спектра во многом похожи, и все они нуждаются в специальной корректирующей психосоциальной и педагогической помощи. При этом чем раньше оказывается помощь, тем лучше результаты. Ранняя диагностика позволяет родителям выработать правильную стратегию своего поведения с таким особенным ребенком, помогает определиться с набором корректирующих и психосоциальных вмешательств.

При расстройствах аутистического спектра встречаются самые различные синдромы, и каждый синдром имеет свою генетическую поломку, нарушающую развитие головного мозга и приводящую к проявлениям аутизма. К аутизму могут привести изменения в гене FMR1 на X-хромосоме (синдром ломкой X-хромосомы, или синдром Мартина-Белл), в гене MECP2 также на X-хромосоме (синдром Ретта), гене TSC на 16 хромосоме (туберозный склероз) и другие генетические нарушения, повреждающие какой-то конкретный механизм развития головного мозга. Максимально ранняя генетическая диагностика аутизма влияет на выбор медицинских вмешательств. Что может помочь ребенку — восстановление фолатного цикла, снижение глутаматной токсичности, применение конкретного недостающего метаболита или влияние на баланс серотонина и катехоламинов? Зная конкретную поломку, можно осознанно подходить к выбору лекарственного препарата, биологически активной добавки, витаминов и продуктов питания. Правильно поставленный генетический диагноз аутизма помогает подобрать лечение и избежать ошибок.

Синдром Фелан-Макдермид

Синдром Фелан-Макдермид — один из синдромов при РАС. К сожалению, на се-

годняшний день о его распространенности в России говорить еще рано из-за отсутствия данных, но известно, что он с одинаковой частотой встречается и у мужчин, и у женщин.

Синдром Фелан-Макдермид является результатом терминальной, или интерстициальной хромосомной делеции 22q13.3. В более редких случаях он развивается вследствие мутаций, приводящих к хромосомной перестройке или нарушениям в генах SHANK3, ACR, RABL2B. Впервые эта хромосомная аномалия была описана в 1985 году, свое название она получила по именам занимавшихся ею ученых — доктора Кэти Фелан и доктора Хизер Мардермид.

Раннее развитие

У новорожденных детей с синдромом Фелан-Макдермид часто встречается общая мышечная гипотония. Она сопровождается тихим плачем, слабым удержанием головки, серьезными трудностями с сосанием, глотанием, прикладыванием к груди, приводящими к дефициту массы тела. У большинства детей происходит глобальная задержка развития: они позже сверстников начинают переворачиваться, ползать, ходить. Походка у детей часто неуверенная, они бывают неуклюжими в играх и в быту, их сложно приучить к туалету. Детский лепет до трехлетнего возраста у многих не слишком отличается от лепета здоровых сверстников, но к четырем годам может наступить регресс речевого развития, и отставание становится заметным на фоне бурного развития других детей. При своевременной диагностике синдрома специальная физическая и речевая подготовка позволяют значительно улучшить и мышечный тонус, и речевое развитие ребенка.

Психофизическое развитие

Детям с синдромом Фелан-Макдермид легче воспринимать чужие чувства и по-

нимать юмор, чем самим фонтанировать эмоциями и зажигать других людей (рецептивная эмоциональность у них развита значительно лучше экспрессивной). Они демонстрируют замедленную реакцию на вербальные стимулы, им трудно разграничить речь и фоновый шум. Создается впечатление, что дети не слышат собеседника. При этом более 80 % детей, по данным Katy Phelan, имеют нормальный слух.

Поведенческие проблемы включают в себя гиперактивность, неустойчивое внимание, беспокойство, неуклюжесть, легковесное отношение к последствиям своих поступков, проблемы с восприятием всего нового. Детям в значительной степени свойственно повторяющееся поведение. Другие виды аномального поведения, которые наблюдаются при синдроме Фелан-Макдермид, включают в себя бруксизм, привычку постоянно что-нибудь жевать и обсасывать. Также дети имеют серьезные проблемы со сном. В незнакомой слишком шумной или людной обстановке дети с синдромом Фелан-Макдермид могут перевозбудиться. В части случаев может наблюдаться агрессия как в отношении себя, так и к окружающим. Среди проявлений агрессии укусы, выдиранье волос, щипки и т.д.

Физическое развитие детей с синдромом Фелан-Макдермид иногда нормальное, но чаще превышает возрастную норму. Обычно опережение в физическом развитии остается в пределах 2–3 стандартных отклонений от средней нормы. Вес детей при отсутствии метаболического синдрома вследствие приема нейролептиков и препаратов вальпроевой кислоты остается нормальным, поэтому часто дети на фоне сверстников выглядят высокими и худыми. Размер головы, как правило, соответствует возрасту, менее чем в 5% случаев диагностируется микроцефалия.

Из-за повышенного болевого порога дети не понимают, что испытывают боль, допуская самоповреждения, у них часто встречаются порезы, глубокие царапины и даже переломы. Ушные и желудочные инфекции, повышение внутричерепного

давления и другие болезненные состояния могут переживаться ими без понимания источника физического дискомфорта, что может приводить к тяжелым последствиям.

При визуализации головного мозга могут быть обнаружены арахноидальные кисты, фронтальная гипоплазия, недоразвитие мозолистого тела, расширение желудочков, общая атрофия коры.

От четверти до половины детей с синдромом Фелан-Макдермид имеют судорожный синдром.

У большинства детей зрение нормальное, хотя в некоторых случаях могут наблюдаться косоглазие, гиперопия, миопия, кортикальная слепота, неспособность видеть трехмерные предметы или отсутствие восприятия глубины.

Почки чаще всего функционируют без нарушений.

Часть детей с синдромом Фелан-Макдермид страдает от ночных апноэ.

У 30 % детей с синдромом Фелан-Макдермид диагностируется гастроэзофагеальный рефлюкс, вызванный общей вялостью мышц, затрудняющей перистальтику пищевода, у 25 % детей — периодические приступы рвоты. Для некоторых детей существует риск подавиться кусочками пищи, их приходится кормить протертой пищей. С возрастом проблемы с кормлением сглаживаются.

Часто встречаются проблемы с зубами: скученность зубов и неправильный прикус. Неправильный прикус может вызвать проблемы с глотанием, слюноотделением и сложности с артикуляцией.

Одну из проблем представляет снижение потоотделения, из-за чего существует риск перегрева, особенно при длительном нахождении на солнце.

Внешний вид

Среди особенностей внешнего вида: крупные мясистые ладони, дисплазия ногтей на ногах (ногти тонкие, слоятся, растут

очень медленно), удлинённый череп, широкие брови, уплощение средней части лица, опущенные или припухшие веки, удлинённые ресницы, широкая переносица, пухлые щеки, курносый нос, острый подбородок, крупные или оттопыренные уши.



Фотографии Саши

Лечение

Синдром Фелан-Макдермид — наследственное заболевание, при котором нарушается утилизация глутаминовой кислоты, развивается глутамат-интоксикация, страдает нормальное развитие и функционирование головного мозга.

После установления диагноза самое главное — минимизировать токсическое воздействие глутамата с помощью правильно подобранной диеты и применяя специальные лекарственные препараты. В этом случае головной мозг будет развиваться более гармонично. Если антипсихотики за счет блокады дофаминовых рецепторов увеличивают активность глутаматной системы, то в случае диагностированного синдрома Фелан-Макдермид назначение блокаторов дофамина (нейролептиков) нецелесообразно. На сегодняшний день рассматривается специфическое лечение этого синдрома инсулинподобным фактором роста I.

Клинический пример

История Саши

В Научный центр персонализированной психиатрии на консультацию приехал 30-летний Александр, второй ребенок в семье. Первый ребенок здоров. На естественном вскармливании ребенок находился до двухмесячного возраста, при этом сосал грудь с перерывами на отдых, часто срыгивая. В дальнейшем был диагностирован гастроэзофагеальный рефлюкс.

У Саши с рождения наблюдалось снижение мышечного тонуса, что ощущалось в общей вялости, в том, что он выглядел, как «мешочек». Также с рождения проявился тремор рук, подбородка. Ребенок ползал хорошо, ходить начал в 1 год 2 месяца, часто падал. Долго учился ходить по лестнице. Не любил бегать, прыгать, кружиться. Предпочитал малоподвижные игры, но не мог долго стоять на одном месте. Мальчик не смог освоить сложные движения — ходьбу на пятках, вприсядку, на корточках, прыжки через препятствия, езду на велосипеде. Ему сложно было совершать мелкие моторные движения, поэтому он нуждался в помощи при соблюдении навыков личной гигиены, при одевании, некоторых играх с игрушками. Саше трудно было чистить зубы, полоскать рот, широко его открывать

и долго удерживать открытым. После года у ребенка появились предпочтения в играх, они приобрели стереотипный характер и не менялись на протяжении многих лет. Было заметно нарушение артикуляции: голос Саши был слабomodулированный, он не мог отчетливо произносить слова. До двухлетнего возраста было повышено слюноотделение. У Саши были особые пищевые предпочтения: он отказывался от липкой, рассыпающейся пищи, а твердую пищу проглатывал целиком, не прожевывая. Лечение зубов проводилось только под общим наркозом. С детства у Саши были нарушения потоотделение, обоняние, осязание, тактильная и болевая чувствительность. В последние два года появились ночные апноэ, из-за которых нарушился ночной сон.

В общении Саша придерживался конкретных жестких установок, что затрудняло контакт со сверстниками. С двух до семи лет он посещал общеобразовательный детский сад, программу усваивал частично. В 6-летнем возрасте Саше диагностировали умственную отсталость в степени дебильности (сейчас принят диагноз «умственная отсталость легкая»), и он был определен в школу VIII вида, куда пошел в 8-летнем возрасте. В школе начались проблемы с поведением, мальчик был выведен на домашнее обучение, и с этого времени установлены диагнозы — аутизм, пропфшизофрения. Сашу активно лечили антипсихотиками, нормотимиками как корректорами поведения. С 9 до 15 лет он находился дома, и круг общения был ограничен близкими людьми.

С 15 лет Саша стал посещать Курчатовский реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями, участвовал в различных развивающих, поддерживающих и терапевтических программах.

Результаты были, но они ограничивались недостаточно развитыми умственными способностями, моторикой, особенностями общения с окружающими, иногда агрессивным и аутоагрессивным поведением.

Возможности совместной игры были ограничены правилами, которым Саша

следовал буквально. В случае их нарушения игроками Саша раздражался и требовал возвращения к правилам. Такое поведение сохранилось у Саши и во взрослой жизни.

Психическое состояние Саши оставалось нестабильным. На фоне антипсихотической и нормотимической терапии развился метаболический синдром.

Результат генетического исследования

После проведенного генетического исследования была определена гетерозиготная делеция двух пар оснований в экзоне 22 гена SHANK3 (22 хромосома: 55159860-51159861delAC), которая приводит к сдвигу рамки считывания и остановке синтеза белка SHANK3 после 94 аминокислоты. Был выставлен диагноз — расстройство аутистического спектра: синдром Фелан-Макдермид. В результате рекомендованы диета с ограничением использования пищевой добавки — усилителя вкуса глутамата натрия, отмена нейролептиков, замена нормотимика на другой (по силе влияния на глутамат-токсичность).

Изменение лечения Саши в соответствии с результатами генетического исследования, в сочетании с обучением и комплексом коррекционных мероприятий, привели к упорядочиванию его поведения: снижению агрессии, улучшению эмоционального контакта с семьей и посетителями Курчатовского центра, к более легкому вовлечению в совместную деятельность.

В ко-терапии с эндокринологом была запланирована возможность применения инсулинподобного фактора роста I.

К сожалению, Саша не смог выйти из общего наркоза при лечении зубов, его уже с нами нет. Мы не успели сделать все запланированное. Но считаем, что описанный пример показывает высокую практическую ценность проведения генетических исследований при аутизме, и есть большая надежда, что необходимости генетических ис-

следований при аутизме будет придаваться все большее значение.

Заключение

На примере синдрома Фелан-Макдермид авторы постарались показать, насколько важно понимать причины и суть изменений, которые несут конкретные генетические поломки при аутизме. Эти знания дают представление о механизмах нарушений развития головного мозга у

конкретного человека и позволяют персонализировано походить к медицинским вмешательствам, что в комплексе с другими мероприятиями повышает эффективность лечения аутизма.

На сегодня несколько российских родителей детей с синдромом Фелан-Макдермид объединились, на Фейсбуке создана группа «Синдром Фелан-Макдермид» (<https://www.facebook.com/groups/755372414572077/>), а также установлена связь с международным сообществом семей с детьми, имеющими синдром Фелан-Макдермид. ■

The role of genetic research in autism treatment
Phelan-McDermid syndrome: Sasha's story

N.V. Solovyeva*,
Scientific Center for Personalized Psychiatry, Ltd.
Moscow, Russia
drsnv@yandex.ru

N.S. Kizul**,
Head of the Kurchatov Reabilitational Center for Children
and Adolescents with Disabilities,
Kurchatov, Kursk region, Russia
kicul-n@yandex.ru

Different syndromes hide under the mask of autism. Each is caused by a certain genetic fault disturbing the development of the brain and leading to symptoms of autism showing. A correctly done genetic diagnosis helps to avoid mistakes when choosing a way of treatment. The focus of this article is Phelan-McDermid Syndrome, an autism spectrum disorder. The clinical example provided is Sasha's story: how his treatment changed after specifying the diagnosis.

Keywords: autism, autism spectrum disorders, Phelan-McDermid Syndrome, 22q13.3 Deletion Syndrome, genetic research.

For citation:

Solovyeva N.V., Kizul N.S. The role of genetic research in autism treatment. Phelan-McDermid syndrome: Sasha's story // *Autism and Developmental Disorders (Russia)*. 2016. Vol. 14. No 2. pp. 13–19. doi:10.17759/autdd.2016140202

* *Solovyeva Nadezhda Valentinovna*, psychiatrist, general director of Scientific Center for Personalized Psychiatry, Ltd., Moscow, Russia, e-mail: drsnv@yandex.ru

** *Kizul Natalya Sergeevna*, Head of the Kurchatov Reabilitational Center for Children and Adolescents with Disabilities, mother of the child with Phelan-McDermid syndrome, Kurchatov, Kursk region, Russia, e-mail: kicul-n@yandex.ru