

3. Показатели стволового акустического вызванного потенциала у пациентов с алкогольной зависимостью / И. Ю. Березина [и др.] // *Вопр. наркологии.* – 2021. – № 11 (206). – С. 9-24. – doi: 10.47877/0234-0623_2021_11_9. – edn: YKDZYL.

4. Гресс, В. В. Обзор применения акустических вызванных потенциалов в современной клинической практике / В. В. Гресс // *Политехн. молодеж. журн.* – 2019. – № 7. – С. 1-16. – doi: 10.18698/2541-8009-2019-7-497. – edn: IHSCDJ.

5. Begleiter, H. Auditory brainstem potentials in chronic alcoholics / H. Begleiter, B. Porjesz, C. L. Chou // *Science.* – 1981. – Vol. 211 (4486). – P. 1064-1066. – doi: 10.1126/science.7466379.

6. Chiappa K. H. Brainstem auditory evoked potentials in clinical neurology / K. H. Chiappa // *Adv. Neurol.* – 1982. – Vol. 32. – P. 157-158.

7. Chiappa, K. H. Evoked potentials and clinical medicine (first of two parts) / K. H. Chiappa, A. H. Ropper // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 306, № 19. – P. 1140-1150. – doi: 10.1056/NEJM198205133061904.

8. Chu, N. S. Auditory brainstem response study of alcoholic patients / N. S. Chu, K. C. Squires // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1980. – Vol. 13, suppl. 1. – P. 241-244. – doi: 10.1016/s0091-3057(80)80036-0.

9. Klemm, B. Acoustically evoked brain stem potentials in acute alcoholic intoxication / B. Klemm, W. Haas // *Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz).* – 1990. – Vol. 42, № 2. – P. 102-106.

10. Smith, E. S. Cumulative lifelong alcohol consumption alters auditory brainstem potentials / E. S. Smith, H. Riechelmann // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2004. – Vol. 28, № 3. – P. 508-515. – doi: 10.1097/01.alc.0000117870.11317.92.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

Бизюкевич С.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. По данным главного внештатного детского психиатра Министерства здравоохранения Республики Беларусь Литвиновой О.С. (2023), за 2022 год в Республике Беларусь отмечается не только рост заболеваемости расстройств аутистического спектра (РАС) среди детского населения, но и количество детей инвалидов по причине расстройств в спектре аутизма: в структуре общей заболеваемости в Республике Беларусь РАС составили 5,2%, а в структуре первичной инвалидности – 6,73% на 10 тыс. детского населения,

что нередко может быть обусловлено достаточно поздним возрастом выявления данных расстройств развития [1, 2].

В Республике Беларусь диагностика расстройств аутистического спектра вызывает значительные сложности и приводит к частым диагностическим ошибкам, вплоть до гипердиагностики. Трудности диагностики РАС в раннем возрасте обусловлены возрастным уровнем психологического развития детей и связанными с этим ограниченными возможностями клинико-психопатологического обследования.

В соответствии с новыми изменениями в Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» от 25 октября 2023 г. № 308-3 статьи 18 об осуществлении «мероприятий по раннему вмешательству» [3] с целью ранней диагностики РАС, была определена актуальность цели разработки алгоритма для диагностики аутистических расстройств.

Цель. разработать, на основании выявления факторов риска развития РАС (пре-, перинатальных, генетических), алгоритм для диагностики расстройств аутистического спектра.

Методы исследования. исследование выполнено с участием 102 человек, проходивших стационарное обследование и лечение в детском отделении УЗ «ГОКЦ «Психиатрия-наркология»» за период с сентября 2017 по июнь 2020 г. Из них мальчики составили – 84% (86 человек), девочки – 16% (16 человек). Средний возраст мальчиков составил $5,4 \pm 1,84$ года, девочек – $5,0 \pm 1,86$ лет. В исследование были включены дети обоего пола (с письменного согласия законных представителей ребёнка) с наличием признаков РАС, с умственным возрастом развития ребёнка не менее 12 месяцев. Все дети и родители детей – русскоговорящие, у детей отсутствовали сенсорные и моторные нарушения, элективный мутизм (F94.0) [4]. Контрольную группу составили 85 психически здоровых ребёнка, не имеющих симптомов психических расстройств [5,6].

Психодиагностический метод использовался с целью верификации диагноза РАС с помощью «Плана диагностического обследования при аутизме, ADOS-2» [4].

Для анализа перинатальных факторов риска развития РАС была разработана карта обследования, включающая: анамнестические сведения ребенка, особенности течения беременности и родов у матери (угроза прерывания, фетоплацентарная недостаточность (ФПН), преэклампсия, перенесенные инфекции, применение родостимуляции, длительность безводного периода, наличие гипоксии плода, обвитие пуповиной). Учитывался способ родоразрешения и применения анестезии в родах. Изучались неблагоприятные факторы, выявленные в ранний неонатальный период развития детей (наличие пороков развития, инфекции, травмы). Оценивался характер и длительность грудного вскармливания [5].

Для определения полиморфных вариантов C677T, A1298C, A66G, A2756G генов фолатного цикла MTHFR, MTRR, MTR осуществлялся забор венозной крови у детей обеих групп в количестве 2 мл в стандартную стерильную

вакуумную одноразовую пробирку с голубой крышкой, содержащую 3,2% цитрата натрия [6].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0» (№ AXAR207F394425FA-Q). Различие сравниваемых величин считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В основную группу вошли 86 (84%) мальчиков и 16 (16%) девочек. Средний возраст мальчиков составил 5,0 [4,0-7,0] лет, девочек – 4,5 [4,0-7,0]. В контрольной группе было 48 мальчиков (56%) и 37 (44%) девочек. Средний возраст мальчиков 6,0 [4,0-7,5] лет, девочек – 5,0 [3,0-7,0] лет. По возрасту группы детей статистически не различались как среди мальчиков, так и среди девочек ($p > 0,05$).

В ходе нашего исследования в результате вычисления отношений шансов были определены факторы, ассоциированные с риском развития РАС – перинатальные: угроза прерывания беременности ($p < 0,05$), фетоплацентарная недостаточность ($p < 0,05$), преэклампсия ($p < 0,05$), «гипоксия» ($p < 0,05$), постнатальные – искусственное вскармливание ($p < 0,05$), а также генетические – полиморфизмы A66G, C677T генов фолатного цикла: MTRR, MTHFR ($p < 0,05$).

Для определения комбинации факторов, ассоциированной с высоким уровнем риска развития РАС, был выполнен регрессионный анализ полученных факторов риска развития РАС, которые были включены в модель логистической бинарной регрессии.

Путем перебора лучшей комбинации факторов с наивысшим предсказательным потенциалом статистически значимыми в данной модели оказались следующие факторы: генетические – генотипы A/G; G/G полиморфизма A66G гена MTRR и гомозиготный генотип T/T полиморфизма C677T гена MTHFR, пери- и постнатальные – угроза прерывания беременности, «гипоксия» [7, 8].

Оценки коэффициентов окончательной регрессионной модели приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Оценки коэффициентов окончательной регрессионной модели

Коэффициент	Оценка	Станд. отклонение	Z-значение	P
(Intercept)	-2,4397	0,4836	-5,0452	<0,0001
Угроза прерывания беременности	1,7201	0,4799	3,5847	<0,0001
«Гипоксия»	2,5422	0,422	6,0244	<0,0001
A/G A66G MTRR	0,8819	0,446	1,9773	0,048
G/G A66G MTRR	2,3733	0,583	4,0706	<0,0001
C/T C677T MTHFR	0,2174	0,4063	0,5351	0,593
TT C677T MTHFR	1,3465	0,6187	2,1763	0,03

Как видно из таблицы 1, оценки коэффициентов предикторов статистически значимы (при пороговом значении $p=0,05$, хотя бы для одной градации фактора) [8].

На основании выявленных факторов риска развития РАС был разработан диагностический алгоритм расстройств аутистического спектра, ассоциированных с полиморфизмом генов фолатного цикла, который определяет биологическую предрасположенность к развитию РАС. Диагностический алгоритм включает в себя пошаговые действия для врача-специалиста, при обращении к нему родителей или законных представителей ребенка с жалобами на наличие у него особенностей в психоречевом развитии.

Также при установлении факта протекания перинатального периода с осложнениями в виде угрозы прерывания беременности у матери и наличием «гипоксии» у ребенка необходимо информировать родителя или законного представителя о следующих этапах диагностики расстройств аутистического спектра и при их согласии провести молекулярно-генетическое и психодиагностическое исследование. Этап молекулярно-генетического анализа, направлен на генотипирование полиморфизмов A66G и C677T в генах MTRR и MTHFR. По результатам анализа реакции амплификации, при выявлении у ребенка с особенностями в психоречевом развитии и симптомами, позволяющими предполагать наличие расстройств в спектре аутизма генотипа A/G; G/G полиморфизма A66G гена MTRR и (или) генотипа T/T полиморфизма C677T гена MTHFR, что свидетельствует о высоком риске развития РАС, ребенок направляется на обследование у психолога организаций здравоохранения, оказывающих специализированную психиатрическую помощь детскому населению, с помощью «Плана диагностического обследования при аутизме ADOS-2» [6, 9].

Выводы. Представленный алгоритм имеет непосредственное практическое значение так как в нем определен оптимальный вариант действий врача-специалиста при выявлении особенностей в психическом развитии ребенка с целью раннего вмешательства и диагностики расстройств аутистического спектра. Данный диагностический алгоритм разработан с целью применения в клинической практике в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь, а также для использования в научных клинических исследованиях и предназначен для применения врачами-психиатрами-наркологами, врачами-психотерапевтами, врачами-педиатрами в стационарных и амбулаторных отделениях учреждений здравоохранения для диагностики аутистических расстройств.

Ранняя диагностика расстройств в спектре аутизма позволит выбрать оптимальную тактику по индивидуальному сопровождению таких детей и снизить степень выраженности аутистических признаков за счет более раннего начала медико-коррекционного сопровождения, тем самым повысить качество жизни и социальную адаптацию детей с расстройствами аутистического спектра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barriers to early identification of autism in Brazil / S. H. Ribeiro [et al.] // Braz. J. Psychiatry. – 2017. – Vol. 39, iss. 4. – P. 352-354. – doi: 10.1590/1516-4446-2016-2141.
2. Инвалидность вследствие расстройств аутистического спектра у населения Орловской области в динамике за 2015-2019 гг. / Л. Н. Агошкова [и др.] // Мед.-соц. проблемы инвалидности. – 2021. – № 1. – С. 110-119.
3. Об изменении законов по вопросам здравоохранения и оказания психологической помощи [Электронный ресурс] : Закон Респ. Беларусь, 11 дек. 2020 г., № 94-3 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: https://pravo.by/upload/docs/op/H12000094_1611262800.pdf. – Дата доступа: 13.04.2024.
4. Раттер, М. ADI-R. Интервью для диагностики аутизма : руководство / М. Раттер, Э. Л. Куто, К. Лорд ; [русскоязыч. версию подгот.: А. Сорокин и др.]. – [Б. м.] : Western psychol. Serv. : Giunti O. S., 2014. – 122 с.
5. Бизюкевич, С. В. Перинатальные факторы риска развития расстройств аутистического спектра у детей и их взаимосвязь с полиморфизмом генов фолатного цикла / С. В. Бизюкевич // Педиатрия. Вост. Европа. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 369-381. – doi: 10.34883/PI.2021.9.3.005. – edn: GTWCG.
6. Бизюкевич, С. В. Полиморфизм генов фолатного цикла и степень тяжести расстройств аутистического спектра / С. В. Бизюкевич // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 479-488. – doi: 10.34883/PI.2020.11.3.005. – edn: YXPSKI.
7. Бизюкевич, С. В. Диагностические возможности «плана диагностического обследования при аутизме» (ADOS-2) / С. В. Бизюкевич // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. – 2021. – Т. 12, № 3. – С. 432-442. – doi: 10.34883/PI.2021.12.3.006. – edn: ZXANEN.
8. Бизюкевич, С. В. Генетические и перинатальные факторы риска расстройств аутистического спектра / С. В. Бизюкевич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 306-310. – doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-3-306-310. – doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-3-306-310. – edn: HSYKJG.
9. Алгоритм диагностики расстройств аутистического спектра у детей раннего возраста : инструкция по применению № 072-0621 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 22.07.2021 / Учреждение-разработчик УО «ГрГМУ» ; авт.: В. А. Карпюк, С. В. Бизюкевич. – Гродно, 2021. – 7 с.