УДК 616.896
https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2025.v.6i3;73-86

Персонализированная биомедицинская коррекция и реабилитация пациентов с расстройствами аутистического спектра

В.О. Генералов[1], Т.Е. Ободзинская[1], Т.П. Клюшник[1], Т.Р. Садыков[1], А.М. Югай[1], Ю.В. Казакова[1], Л.А. Мамедов[1], Г.В. Ларионов[1], А.Н. Александренкова[1]*, С.В. Приказчиков[2]

[1] Клиника «ПланетаМед», 117105, Россия, г. Москва, Варшавское ш., д. 13, стр. 2

[2] Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, 115184, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

*Автор, ответственный за переписку, email: a.aleksandrenkova@bk.ru

Аннотация

Резюме. Современными научными исследованиями установлены важнейшие биологические составляющие и патологические процессы, лежащие в основе формирования и развития расстройств аутистического спектра (РАС), однако в ведении таких пациентов превалирует психолого-педагогическая коррекция, а не медицинское обследование и лечение. **Целью** настоящего исследования является анализ динамики психоневрологических и лабораторных показателей РАС при лечении пациентов с использованием биомедицинских технологий. **Материалы и методы.** В исследование включены 68 детей с РАС средней и тяжелой степени. Использовали патопсихологический, психометрический, клинический, лабораторные и статистические методы. **Результаты** свидетельствуют о провоспалительном статусе пациентов, гетерогенных изменениях показателей метаболического статуса, дисфункции эндокринной системы с разной степенью компенсации нарушенных процессов. Проведение персонализированной биомедицинской коррекции способствует снижению выраженности психоневрологической симптоматики, нормализации соматического статуса, что подтверждается нормализацией лабораторных показателей. **Выводы.** Коррекция, направленная на устранение факторов внутренней среды, поддерживающих нарушение гомеостаза (воспаление, метаболические и гормональные дисфункции), способствует формированию соответствующих возрасту и полу врожденных поведенческих паттернов – распаковке нормального физиологического развития ребенка.

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра; нейровоспаление; метаболическая дисфункция; гормональная дисфункция; поведенческие паттерны; распаковка

Для цитирования: Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Клюшник Т.П., Садыков Т.Р., Югай А.М., Казакова Ю.В., Мамедов Л.А., Ларионов Г.В., Александренкова А.Н., Приказчиков С.В. Персонализированная биомедицинская коррекция и реабилитация пациентов с расстройствами аутистического спектра. *Здоровье мегаполиса.* 2025;6(3):73-86. https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2025.v.6i3;73-86

© В.О. Генералов, Т.Е. Ободзинская, Т.П. Клюшник, Т.Р. Садыков, А.М. Югай, Ю.В. Казакова, Л.А. Мамедов, Г.В. Ларионов, А.Н. Александренкова, С.В. Приказчиков, 2025

Это произведение доступно по лицензии Creative Commons Attribution-ShareAlike («Атрибуция-СохранениеУсловий») 4.0 Всемирная.

УДК 616.896
https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2025.v.6i3;73-86

Personalized Biomedical Intervention and Rehabilitation of Autism Spectrum Disorder Patients

Vasiliy O. Generalov[1], Tatyana E. Obodzinskaya[1], Tatyana P. Klyushnik[1], Timur R. Sadykov[1], Anton M. Yugay[1], Yuliya V. Kazakova[1], Latif A. Mamedov[1], Gennadiy V. Larionov[1], Angelina N. Aleksandrenkova[1]*, Sergey V. Prikazchikov[2]

[1] "PlanetaMed" Medical Center, 13, bldg. 2, Varshavskoye shosse, Moscow, 117105, Russian Federation
[2] Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 9, Sharikopodshipnikovskaya ul., Moscow, 115088, Russian Federation

*Corresponding author, email: a.aleksandrenkova@bk.ru

Abstract

Background. Modern scientific research have identified the most important biological components and pathological processes that contribute to the causes and development of an autistic specter disorder (ASD). However, autism management using psychological and pedagogical methods are of greater importance rather than medical examination and treatment. **The purpose** of the present study was to analyze the dynamics of ASD-related psychoneurological and laboratory indicators during the treatment using biomedical technologies. **Materials and methods.** The study included 68 children with moderate and severe ASD. In this work, psychopathological, psychometric, clinical, laboratory and statistical methods were used. Results revealed a pro-inflammatory state, heterogeneous changes in metabolic status, endocrine dysfunction with various degrees of impairment compensation. Personalized biomedical intervention helps to reduce the severity of psychoneurological symptoms and improve physical well-being, which is confirmed by laboratory tests. **Conclusion.** Interventions aimed at eliminating inner factors contributing to homeostasis disorders such as inflammation, metabolic dysfunction and hormonal imbalance contribute to the age- and gender-specific innate behavioral patterns, which results in successful outcomes in terms of normal child development.

Keywords: autism spectrum disorder; neuroinflammation; metabolic dysfunction; hormonal imbalance; behavioral patterns; rehabilitation

For citation: Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Klyushnik T.P., Sadykov T.R., Yugay A.M., Kazakova Yu.V., Mamedov L.A., Larionov G.V., Aleksandrenkova A.N., Prikazchikov S.V. Personalized Biomedical Intervention and Rehabilitation of Autism Spectrum Disorder Patients. *City Healthcare.* 2025;6(3):73-86. https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2025.v.6i3;73-86

© Vasiliy O. Generalov, Tatyana E. Obodzinskaya, Tatyana P. Klyushnik, Timur R. Sadykov, Anton M. Yugay, Yuliya V. Kazakova, Latif A. Mamedov, Gennadiy V. Larionov, Angelina N. Aleksandrenkova, Sergey V. Prikazchikov, 2025

This article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Введение

В настоящее время аутистические расстройства относят к общим расстройствам развития, которые в 10-м пересмотре Международной классификации болезней (МКБ-10) определяются как «группа расстройств, характеризующихся качественными нарушениями социального взаимодействия и коммуникативных процессов, а также специфическими, стереотипными интересами и действиями».

Современные тенденции ведения детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) основываются на все возрастающем участии психолого-педагогического сообщества. Основными направлениями работы с этой группой детей рассматриваются индивидуальные занятия с педагогом, психологом, логопедом, дефектологом и др. Обучающие методики имеют задачи уменьшить проявления какого бы то ни было варианта нежелательного поведения либо привить ребенку те или иные элементарные навыки коммуникации и самообслуживания. Психолого-педагогические программы сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра требуют значительного времени и средств родителей, а также являются существенной нагрузкой для ребенка [1]. Так, согласно существующим рекомендациям, количество учебной нагрузки для ребенка дошкольного возраста превышает 30 ч в неделю работы со специалистом, при этом подчеркивается строгая необходимость примерно такого же объема занятий с родителями в домашних условиях [2, 3]. Таким образом, складывается ситуация, при которой психолого-педагогическая коррекция превалирует над значением врача в лечении больного ребенка и отодвигает необходимое ему медицинское обследование и лечение.

Вместе с тем современными научными исследованиями установлены важнейшие биологические составляющие и патологические процессы, лежащие в основе формирования и развития РАС. Выявлены молекулярные маркеры этих процессов, связанных с хроническим воспалением как в мозге (нейровоспаление), так и на периферии (системное воспаление), оксидативным стрессом, митохондриальной дисфункцией, метаболическими и гормональными нарушениями [4, 5, 6].

Вовлечение в патофизиологию не только нарушений развития и функционирования мозга, но и других систем и органов [7] позволяет рассматривать РАС как системное заболевание, а нарушенные процессы – в качестве новых терапевтических мишеней. Предполагается, что коррекция нарушенных метаболических процессов, а также проведение биомедицинских мероприятий, способствующих снижению уровня воспаления, антигенной и токсической нагрузки, будут не только способствовать снижению психоневрологических и поведенческих проявлений аутистических расстройств, но также создадут биологическую основу для нормализации дальнейшего развития ребенка.

Проверка этого предположения, а именно анализ динамики психоневрологических проявлений РАС и лабораторных показателей при лечении пациентов с использованием современных биомедицинских технологий, направленных на снижение уровня воспаления и коррекцию нарушенных метаболических процессов, явилась целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В исследование включены 68 детей (возраст 7,3±2,7 года; 54 мальчика и 14 девочек) с РАС, являющихся пациентами клиники сложного диагноза «ПланетаМед». В процессе лечения детей в клинике исключалась психолого-педагогическая коррекция. Решение о прекращении психолого-педагогической коррекции принималось в нескольких случаях: либо при отсутствии эффекта после нескольких месяцев (а иногда и лет) занятий до обращения в клинику, либо в случае состояния острого регресса или критического возраста на момент попадания ребенка к врачу.

При обследовании детей клиническим методом оценивались не только особенности психопатологии и поведения, но также клинические признаки иммуновоспалительного процесса и возможных метаболических и гормональных нарушений (вес, состояние кожных покровов, запах, регулярность и консистенция стула, качество сна), тщательно изучался анамнез первого года жизни для выявления возможного триггера (инфекционное заболевание, физическая или психологическая травма, вакцинация) развития заболевания.

Лабораторные методы включали общий клинический и биохимический анализ крови; оценку воспалительного статуса по уровню нейроспецифической енолазы (НСЕ) и нейротрофина S100b, провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей (ФНО) альфа, эозинофильного катионного белка (ЭКБ), общего IgE, уровня метаболитов кинуренинового пути катаболизма триптофана: кинуреновая, ксантуреновая, хинолиновая, пиколиновая кислоты. Определение концентрации нейроспецифических белков оценивали в плазме крови методом ELISA.

Оценку метаболитов кинуренинового пути обмена триптофана, верификацию метаболических сдвигов (энергетический катаболизм: гликолиз, цикл Кребса, бета-окисление жирных, кетогенез) и токсических факторов различной природы, а также детоксикационного статуса

проводили по анализу спектра органических кислот в моче (60 показателей) при помощи газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией (лаборатория «Хромолаб»). Оценку гормонального статуса проводили по уровню гормонов половых желез и надпочечников в слюне методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (лаборатория «ДНКом»).

Статистический анализ лабораторных показателей осуществлялся с привлечением референтных интервалов, предоставленных лабораториями. Обработка лабораторных данных проводилась с использованием программ STATISTICA 10.0 (StatSoft®) и MS Excel (Microsoft®). Массив данных не подчинялся нормальному закону распределения, поэтому для анализа использовали непараметрическую статистику. Статистически значимым принимали уровень $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me - Q1-Q3). Сравнение количественных переменных проводили с помощью теста Вилкоксона с расчетом рангово-бисериальной корреляции ($r < 0,1$ – отсутствие эффекта; $0,1 < r < 0,3$ – малый эффект; $0,3 < r < 0,5$ – средний эффект; $r > 0,5$ – большой эффект). Статистическая оценка проводилась с учетом количества данных для каждого показателя.

Персонализированная патогенетическая терапия назначалась пациентам на основе оценки клинико-лабораторного статуса и была направлена на снижение уровня нейровоспаления/воспаления, антигенной и токсической нагрузки, коррекцию выявленных метаболических нарушений и поддержку регенеративного потенциала организма. Применяемые биомедицинские технологии включали различные комбинации противовоспалительной терапии, в том числе гормональной, противоинфекционной (антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, антипаразитарные препараты), детоксикационной терапии (инфузионные методы и плазмаферез), нормализации микробиома (восстановление микрофлоры, элиминационные диеты и др.), а также инструментальные и фармакологические методы повышения регенеративного потенциала. Психофармакотерапия не использовалась. Продолжительность лечения составляла 6–12 мес.

Результаты

По результатам психометрического обследования состояние пациентов соответствовало средней и тяжелой степени (средний балл по шкале CARS в выборке составил 45,5). При клиническом и психопатологическом обследовании у большинства пациентов выявлены не только признаки нарушения развития нервной системы, но также признаки соматических отклонений, такие как рецидивирующий бронхообструктивный синдром, атопический дерматит, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (как запоры, так и диареи). В анамнезе первого года жизни часто отмечались гипертермические реакции на проведение профилактической вакцинации, а также иные события, связанные с иммунной компрометацией (вакцинация, тяжелые инфекционные заболевания). У некоторых пациентов отмечалась темповая задержка психомоторного развития различной степени выраженности. Перечисленные симптомы встречались как изолированно, так и в комбинации.

Результаты лабораторного обследования детей до лечения приведены в таблице 1. В связи с отсутствием данных показателей для контрольной группы определялось количество пациентов с измененным уровнем показателя (повышение/понижение) по сравнению с референтными интервалами.

Таблица 1 – Результаты определения ряда лабораторных маркеров, характеризующих воспалительный, гормональный и метаболический статус детей с РАС до лечения

Table 1 – Laboratory test results indicating inflammatory, hormonal and metabolic status of ASD children before treatment

Показатель	Количество пациентов с повышенным значением, %	Количество пациентов с пониженным значением, %	Референтный интервал
Воспалительный статус			
Белок S100b, мкг/л	63,2	–	<0,105
Нейрон-специфическая енолаза, мкг/л	88	–	<16,3
Эозинофильный катионный белок, нг/мл	64	–	<24
IgE общий, МЕ/мл	61	–	<200

Продолжение табл. 1

Показатель	Количество пациентов с повышенным значением, %	Количество пациентов с пониженным значением, %	Референтный интервал
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	35	–	<5,9
Метаболический статус, ммоль/моль креатинина			
Гликолиз			
Молочная кислота	41	18	7,428–35,605
Пировиноградная кислота	54	20	4,764–45,100
Цикл Кребса			
Лимонная кислота	4,5	63	33,520–298,920
Цис-аконитовая кислота	28,5	28,5	16,250–65,820
Изолимонная кислота	19,0	28,5	22,214–82,300
2-кетоглутаровая кислота	27,2	27,2	1,200–8,559
Янтарная кислота	23,8	27,2	2,935–23,520
Фумаровая кислота	56	17,4	0,152–1,604
Яблочная кислота	42,3	14,2	0,209–2,710
Липидный обмен			
3-гидроксимасляная кислота	47,8	–	0,665–33,056
Ацетоуксусная кислота	14,3	–	0,0024–0,482
Малоновая кислота	21,7	–	0,170–1,052
Глутаровая кислота	36,3	36,3	0,227–1,707
Себациновая кислота	31,8	13,6	0,018–0,359
Адипиновая кислота	27,2	22,7	1,176–7,747
Субериновая кислота	18,1	45,5	0,794–4,154
Этилмалоновая кислота	4,5	45,4	1,940–13,720
Меглутол	21,7	–	3,536–11,338
Обмен разветвленных аминокислот			
2-кетоизовалериановая кислота	34,8	47,8	0,292–1,451
3-метил-2-оксовалериановая кислота	9	31,8	0,523–3,843
4-метил-2-оксовалериановая кислота	40,9	13,6	0,243–1,971
3-гидроксиизовалериановая кислота	27,2	22,7	4,047–20,001
2-гидроксиизовалериановая кислота	18,1	36,3	1,430–11,970

Окончание табл. 1

Показатель	Количество пациентов с повышенным значением, %	Количество пациентов с пониженным значением, %	Референтный интервал
3-метилкротонилглицин	4,5	81,8	0,430–5,957
3-метилглутаровая кислота	4,5	77,2	0,488–2,625
Изовалерилглицин	22,7	40,9	0,163–3,877
Обмен ароматических аминокислот			
Пара-гидроксифенилмолочная кислота	59	–	0–0,870
Пара-гидроксифенилпировиноградная кислота	72,7	–	0,425–5,513
3-фенилмолочная кислота	40,9	–	0,028–0,265
Гомогентизиновая кислота	4,3	43,4	0,054–4,170
Кинуреновая кислота	–	57,1	1,032–4,487
Ксантуреновая кислота	22,7	31,8	0,1775–1,7895
Хинолиновая кислота	33,3	23,8	1,464–4,904
Пиколиновая кислота	31,8	–	0,390–2,543
Детоксикационный статус			
Формиминоглутаминовая кислота	42,8	–	0,142–1,270
2-гидроксимасляная кислота	52,1	13,0	0,177–1,010
Пироглутаминовая кислота	43,5	30,4	7,260–41,370
Бензойная кислота	52	–	0,185–2,241
Гиппуровая кислота	36,3	31,8	81,440–791,130
Оротовая кислота	34,7	–	0,180–1,429
Дисбиотический статус			
Гликолиевая кислота	38	–	10,740–45,500
Глицериновая кислота	27,2	–	1,914–8,628
Трикарбаллиловая кислота	59	–	0,103–1,370
3-индолилуксусная кислота	18,1	–	1,272–5,490
Кофейная кислота	42,8	–	0,0966–0,4810

Источник: составлено авторами.

Приведенные лабораторные данные свидетельствуют о том, что у значительного количества пациентов (35–88% в зависимости от анализируемого показателя) наблюдалось повышение уровня воспалительных маркеров по сравнению с референтными значениями, что свидетельствует о наличии провоспалительного статуса.

Среди показателей гликолиза обнаружено повышение концентрации молочной кислоты в моче у 41% детей.

Среди показателей цикла Кребса наиболее выраженные изменения касаются снижения уровня лимонной кислоты в 63% случаев, что согласуется с изменением уровня пировиноградной кислоты. Заметно также изменение концентрации фумаровой кислоты, выходящее за верхнюю референтную границу в 56% случаев.

Среди показателей жирового обмена у значительного количества детей (27–45%) наблюдались гетерогенные изменения концентрации дикарбоновых кислот (глутаровой, себациновой, адипиновой, субериновой), а также повышение концентрации 3-гидроксимасляной кислоты у 47% детей.

Выявлено повышение уровня токсических метаболитов у значительного количества пациентов (33,3–72,7%) по содержанию продуктов обмена ароматических аминокислот. Среди метаболитов кинуренинового пути выявлено снижение концентрации кинуреновой кислоты у 57,1 % детей, повышение хинолиновой кислоты – у 33,3%.

Недостаточный детоксикационный статус, в первую очередь определяемый функциональным состоянием печени, выявлен в 36,3–52,1% случаев. Дисбиотический статус с избытком микробных токсических метаболитов выявлен у 27,2–59% пациентов.

В таблице 1 не приведены данные исследования гормонов вследствие отсутствия референтных интервалов у детей, сравнительные данные изменения этих гормонов в ходе лечения у обследованных детей приведены в таблице 2.

На основе данных клинического и лабораторного обследования пациентам назначалась персонализированная патогенетическая терапия. В ходе терапии с использованием биомедицинских технологий, направленных на снижение уровня воспаления, общей антигенной и токсической нагрузки, а также коррекцию нарушенных метаболических систем у детей, наблюдалось снижение выраженности психоневрологической симптоматики, относительное восстановление психоэмоционального статуса и появление соответствующих возрасту и полу поведенческих паттернов и реакций. На фоне лечения у детей спонтанно и зачастую скачкообразно и одновременно с быстрым темпом прироста веерообразно формировались навыки коммуникации, взаимодействия, присущие как пропущенному за счет болезни периоду, так и собственно текущему возрасту ребенка.

Повторное лабораторное обследование показало, что для большинства лабораторных показателей наблюдалась положительная динамика в сторону их нормализации; для ряда показателей эти изменения достигли уровня статистической значимости. Изменение этих показателей в ходе лечения отражено в таблице 2.

Таблица 2 – Лабораторные показатели до и после лечения пациентов с РАС
Table 2 – Laboratory test results before and after treatment of ASD patients

Показатель	Пациенты до лечения, Me (Q1–Q3)	Пациенты после лечения, Me (Q1–Q3)	p-уровень	R
Воспалительный статус				
Белок S100b, мкг/л	0,1275 (0,0835–0,1715)	0,0995 (0,0805–0,127)	0,1041	0,319
Нейрон-специфическая енолаза, мкг/л	21 (17,90–25,60)	15,3 (8,60–19,06)	**0,0001**	0,765
Катионный протеин эозинофилов, нг/мл	34,65 (24,75–47,95)	25,35 (12,15–36,20)	0,2104	0,237
IgE общий, МЕ/мл	218,7 (69,84–406,00)	195,9 (40,0–273,9)	**0,0222**	0,539
Фактор некроза опухолей альфа, пг/мл	5,3 (3,3–12,0)	0,49 (0,10–2,88)	0,0663	0,612
Метаболический статус, ммоль/моль креатинина				
Молочная кислота	24,947 (12,899–70,444)	11,044 (6,305–15,817)	0,0506	0,739
Пировиноградная кислота	11,317 (8,825–17,884)	18,73 (17,515–34,617)	0,1097	0,604
Лимонная кислота	41,92 (35,740–89,873)	60,432 (29,309–127,594)	0,4413	0,291

Продолжение табл. 2

Показатель	Пациенты до лечения, Me (Q1–Q3)	Пациенты после лечения, Me (Q1–Q3)	p-уровень	R
Цис-аконитовая кислота	39,786 (25,706–60,301)	21,676 (18,436–24,618)	0,0858	0,649
Изолимонная кислота	44,388 (30,869–59,631)	20,963 (14,872–44,456)	0,1386	0,560
2-кетоглутаровая кислота	2,966 (2,162–8,274)	7,477 (4,350–10,369)	0,3743	0,336
Янтарная кислота	12,514 (4,298–17,551)	8,263 (6,865–15,547)	0,7671	0,112
Фумаровая кислота	2,124 (1,577–3,721)	1,08 (0,464–1,250)	**0,0284**	0,828
Яблочная кислота	2,2 (0,893–3,241)	0,536 (0,366–1,024)	**0,0109**	0,963
Ацетоуксусная кислота	0,0405 (0,0145–0,0441)	0,0123 (0,0088–0,0175)	**0,0382**	0,784
3-гидроксимасляная кислота	24,118 (8,338–92,666)	6,557 (5,608–7,664)	0,0663	0,694
Малоновая кислота	1,134 (1,045–1,625)	1,057 (0,441–1,630)	0,5147	0,246
Глутаровая кислота	1,232 (0,400–2,435)	0,604 (0,564–0,756)	0,0858	0,649
Адипиновая кислота	4,12 (2,208–6,236)	3,958 (2,746–5,585)	0,2604	0,425
Субериновая кислота	1,244 (0,596–1,928)	1,356 (0,986–1,719)	0,6784	0,157
Этилмалоновая кислота	3,299 (1,974–5,719)	3,399 (2,845–3,920)	0,6784	0,157
Меглутол	7,137 (6,585–10,636)	10,072 (7,838–14,244)	0,4413	0,291
2-кетоизовалериановая кислота	0,586 (0,560–2,385)	0,486 (0,268–0,537)	**0,0209**	0,873
3-метил-2-оксовалериановая кислота	1,532 (0,687–1,857)	0,789 (0,398–0,950)	0,1386	0,560
4-метил-2-оксовалериановая кислота	1,031 (0,771–1,991)	0,702 (0,555–1,325)	0,4413	0,291
3-гидроксиизовалериановая кислота	9,915 (7,940–14,232)	5,729 (3,159–8,832)	0,0858	0,649
2-гидроксиизовалериановая кислота	0,336 (0,142–0,471)	0,107 (0,101–0,157)	**0,0330**	0,806
3-метилкротонилглицин	0,269 (0,173–0,460)	0,538 (0,218–0,968)	0,3743	0,336
3-метилглутаровая кислота	0,416 (0,310–1,035)	0,848 (0,239–1,557)	0,1386	0,560
Изовалерилглицин	0,623 (0,287–0,842)	1,01 (0,609–2,617)	0,4413	0,291
Пара-гидроксифенилмолочная кислота	0,983 (0,516–1,503)	0,848 (0,455–1,158)	0,6784	0,157
Пара-гидроксифенилпировиноградная кислота	4,947 (2,762–9,428)	5,203 (2,1640–7,7000)	0,7671	0,112
3-фенилмолочная кислота	0,102 (0,098–0,311)	0,066 (0,055–0,106)	0,0858	0,649
Ксантуреновая кислота	0,9406 (0,5263–1,0831)	0,9219 (0,5756–1,3319)	0,5940	0,201
Хинолиновая кислота	2,815 (1,004–3,530)	2,664 (1,344–2,766)	0,6784	0,157
Гликолиевая кислота	53,072 (20,735–61,532)	17,558 (16,580–31,243)	0,0858	0,649
Глицериновая кислота	5,208 (4,836–6,385)	3,447 (2,177–4,330)	**0,0382**	0,784

Окончание табл. 2

Показатель	Пациенты до лечения, Me (Q1–Q3)	Пациенты после лечения, Me (Q1–Q3)	p-уровень	R
Щавелевая кислота	14,195 (8,326–24,886)	9,143 (7,029–15,957)	0,6784	0,157
Формиминоглутаминовая кислота	0,624 (0,549–1,537)	0,727 (0,604–1,147)	0,6784	0,157
Метилмалоновая кислота	1,378 (1,194–2,331)	1,336 (0,684–1,476)	0,1386	0,560
2-гидроксимасляная кислота	1,15 (0,67–1,44)	0,633 (0,392–0,842)	0,1386	0,560
Пироглутаминовая кислота	9,565 (7,451–30,694)	15,24 (11,505–36,479)	0,6784	0,157
Бензойная кислота	3,457 (1,790–4,977)	1,481 (1,21–1,64)	0,1097	0,604
Гиппуровая (креат.) кислота	319,522 (140,521–556,021)	350,842 (268,105–460,378)	0,3743	0,336
Гиппуровая кислота	0,894 (0,672–2,633)	2,526 (0,770–3,071)	0,7671	0,112
N-ацетил-L-аспартиковая кислота	4,906 (2,327–6,391)	3,623 (3,035–3,668)	0,5940	0,201
Оротовая кислота	0,609 (0,134–1,817)	0,784 (0,395–0,916)	0,6784	0,157
Трикарбаллиловая кислота	1,322 (1,114–1,914)	1,11 (0,805–1,362)	0,1731	0,515
3-индолилуксусная кислота	3,493 (2,992–4,537)	2,827 (1,700–3,719)	0,2604	0,425
Винная кислота	2,858 (1,440–4,775)	1,63 (1,110–6,095)	0,7671	0,112
Лимонно-яблочная кислота	7,496 (6,9430–9,2211)	2,486 (1,972–4,233)	0,1097	0,604
Гормональный статус, пг/мл				
Андростендион	175 (95–295)	170 (100–210)	0,4107	0,150
Дегидроэпиандростерон	1150 (822–1904)	1204,5 (780,5–1476)	0,5170	0,118
Кортизол	2478,5 (1390–3623)	4276,5 (2703–6452)	**0,0029**	0,526
Прогестерон	40 (40–115)	90 (40–115)	0,2178	0,229
Тестостерон	83,52 (54,72–244,80)	93,6 (54,72–185,76)	0,3126	0,178
Эстрадиол	5,815 (4,685–7,00)	6,845 (5,405–8,07)	**0,0456**	0,359

Примечание. Полужирным выделены p <0,05; r – коэффициент рангово-бисериальной корреляции.
Источник: составлено авторами.

Из полученных данных видно, что для ряда показателей, несмотря на отсутствие достоверных изменений до и после лечения, коэффициенты рангово-бисериальной корреляции свидетельствуют о выраженном изменении этих показателей.

Обсуждение результатов

При исходной оценке состояния пациентов у большинства выявлено воспалительное состояние и вариативные дисметаболические изменения. В целом анализ приведенных в таблице лабораторных данных до лечения пациентов свидетельствует о гетерогенных изменениях показателей метаболического статуса, связанных, вероятно, с разной степенью компенсации нарушенных процессов и/или их истощением, что согласуется с данными других авторов [6, 8, 9, 10, 11, 12].

Среди метаболических показателей оценивали маркеры основных биохимических процессов в клетке, обладающие функциональным и инди-

каторным значением. Так, молочная кислота – продукт анаэробного гликолиза, повышение ее концентрации отражает смещение общего энергетического метаболизма на анаэробный способ получения АТФ с включением анаплеротических (компенсаторных) путей. Такое смещение энергетического метаболизма – типичная ответная реакция клеток на воспаление, что согласуется с выявленным противовоспалительным статусом пациентов по другим показателям. Пировиноградная кислота – продукт аэробного гликолиза, в дальнейшем превращается в ацетил-КоА и переносится в митохондрии, где включается в цикл Кребса. Повышение концентрации пировиноградной кислоты свидетельствует о невозможности ее использования в обменных путях и, как следствие, о потере одного из основных поставщиков энергетических субстратов для цикла Кребса. В целом для цикла Кребса среди обследованных детей характерны гетерогенные изменения субстратов, что характеризует разные индивидуальные возможности организма к подключению анаплеротичеких источников для компенсации энергетического обмена и развившейся митохондриальной дисфункции. Цикл трикарбоновых кислот – интегральное звено метаболизма, поэтому изменения в его метаболитах могут быть ассоциированы не только с дисфункцией энергообмена, но также могут отражать нарушения в сопряженных метаболических путях. Так, например, фумаровая кислота – место сопряжения цикла Кребса и цикла мочевины, и, таким образом, источником ее повышения может служить нарушенный процесс детоксикации аммиака в печени и рассматриваться как маркер гипераммониемического состояния у пациентов.

Важным источником субстратов для энергетического метаболизма является бета-окисление жирных кислот. Бета-окисление протекает в митохондриях, при нарушенной работе которых происходит блок дальнейшей цепи обмена и, как следствие, утечка образовавшихся метаболитов. Таким образом, изменение концентраций содержащихся в моче жирных кислот может свидетельствовать о митохондриальной дисфункции.

Продуктами бета-окисления также являются кетоновые тела (ацетоуксусная, 3-гидроксимасляная, малоновая кислота), которые в дальнейшем превращаются в ацетил-КоА, являющийся основным субстратом цикла Кребса. Повышение концентрации кетоновых тел является индикатором активации альтернативных путей субстратного обеспечения цикла Кребса.

В энергетический метаболизм включаются анаплеротические пути катаболизма разветвленных аминокислот (BCAA) – валина, лейцина, изолейцина. Среди анализируемой группы пациентов выявлены гетерогенные изменения уровня метаболитов разветвленных аминокислот. При этом в обоих случаях такие изменения отражают нарушенный анаплероз. Увеличенная экскреция производных валерьяновой кислоты отражает усиление катаболизма BCAA, направленное на пополнение энергетического обмена, однако ограниченное невозможностью их обмена до конечных метаболитов – непосредственных анаплеротических субстратов, а их сниженное содержание, напротив, отражает субстратное истощение и декомпенсацию такого анаплеротического механизма. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении метаболизма BCAA при РАС на разных уровнях их катаболического превращения.

Выявленное среди пациентов смещение катаболизма триптофана с преобладающим синтезом хинолиновой кислоты также характерно для условий регуляции метаболизма провоспалительными цитокинами, что поддерживает положение о провоспалительном статусе. Такой метаболический дисбаланс также свидетельствует о нейротоксическом статусе наряду с одновременно сниженным нейропротекторном потенциале в данной группе пациентов.

В целом приведенные данные свидетельствуют об изменении аэробного и анаэробного метаболизма, несущем гетерогенный характер у детей с РАС, сопровождающийся митохондриальной дисфункцией и нарушенным общим энергетическим обменом, а также отражают различную вовлеченность компенсаторных механизмов, их эффективность и целостность.

Заключение

Приведенные обобщенные данные клинического, психопатологического и лабораторного обследования группы детей с РАС до лечения свидетельствуют о провоспалительном статусе этих детей, метаболической и гормональной дисфункции, вовлечении в патологический процесс различных органов и систем. Проведение персонализированной биомедицинской коррекции, направленной на снижение уровня воспаления, общей антигенной и токсической нагрузки, а также коррекцию нарушенных метаболических систем, способствовало снижению выраженности психоневрологической симптоматики, относительному восстановлению психоэмоционального статуса и появлению соответствующих возрасту и полу поведенческих паттернов и реакций. Важно отметить, что на фоне купирования нейровоспалительного процесса с последовательным уменьшением уровня интоксикации и восполнения лабораторно подтвержденных дефицитов гормонов, микро- и макронутриентов отмечалась

также параллельная нормализация соматического статуса пациентов.

Анализ клинических случаев пациентов исследуемой выборки демонстрирует невысокую эффективность психолого-педагогических программ, которые проводились в должном объеме до обращения пациентов в клинику, поскольку прививаемые детям навыки фиксировались на короткий промежуток времени, требовали постоянного повторения и закрепления, распадались даже после небольшого перерыва между занятиями. Скорость и объем прироста навыков при педагогической коррекции не нарастали при увеличении объема нагрузки. В негативном же варианте избыточное реабилитационное воздействие становилось чрезмерным стрессом и приводило к развитию повторного регресса.

Важным результатом исследования, имеющим не только прикладное, но и фундаментальное значение, является развитие у детей с РАС на фоне проводимой биомедицинской терапии «физиологических поведенческих паттернов и связанных с полом реакций, характерных для нормотипичных детей». Развитие этих паттернов ярко иллюстрируют приведенные клинические случаи. Показано, что развитие этих паттернов происходит спонтанно, скачкообразно в сжатый промежуток времени, после длительного периода пострегрессивной стагнации.

Известно, что развитие и формирование многих поведенческих паттернов (в первую очередь ассоциированных с социальной коммуникацией и гендерной презентацией) является генетически запрограммированной программой. Вместе с тем результаты настоящего исследования свидетельствуют, что реализация этой генетической программы в значительной степени зависит от состояния внутренней среды организма. У детей с РАС не происходит нормальное развитие и формирование этих поведенческих паттернов вследствие нарушенного гомеостаза на фоне воспалительного/нейровоспалительного процесса, гормональной и метаболической дисфункции, экзогенной и эндогенной интоксикации, влияющих, вероятно, на генетическую программу развития через эпигенетические механизмы. Показано, что персонализированная коррекция нарушенных метаболических и гормональных дисфункций, а также снижение уровня воспаления способствуют формированию врожденных поведенческих паттернов. Образным представлением совокупности этих процессов может служить распаковка, связанная с устранением многочисленных факторов внутренней среды, поддерживающих нарушения гомеостаза. Формирование у нормотипичного ребенка в определенные периоды развития генетически запрограммированных поведенческих паттернов является индикатором нормального, физиологического развития; в то время как у детей с РАС – распаковка этих программ в ходе лечебных мероприятий является индикатором эффективности проводимой терапии.

Основным ограничением данного исследования является небольшой размер выборки пациентов, не позволяющий классифицировать полученные гетерогенные характеристики пациентов для анализа в подгруппах и распределения пациентов по преобладающему дисфункциональному механизму.

Список литературы

1. Karst J.S., Van Hecke A.V. Parent and Family Impact of Autism Spectrum Disorders: A Review and Proposed Model for Intervention Evaluation. *Clinical Child and Family Psychology Review*. 2012;15(3):247-277. https://doi.org/10.1007/s10567-012-0119-6
2. Роджерс С.Дж., Доусон Дж., Висмара Л.А. Денверская модель раннего вмешательства для детей с аутизмом: Как в процессе повседневного взаимодействия научить ребенка играть, общаться и учиться. 5-е изд. [пер. с англ. В. Дегтяревой]. Екатеринбург: Рама Паблишинг, 2023. 413 с.
3. Chahin S.S., Apple R.W., Kuo K.H., Dickson Ch.A. Autism Spectrum Disorder: psychological and Functional Assessment, and Behavioral Treatment Approaches. *Translational Pediatrics.* 2020;9 (Suppl 1):66-75. https://doi.org/10.21037/tp.2019.11.06
4. Gevezova M., Sarafian V., Anderson G., Maes M. Inflammation and Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2020;19(5):320-333. https://doi.org/10.2174/1871527319666200628015039
5. Chang J. P.-C., Su K.P., Mondelli V., Pariante C.M. Cortisol and Inflammatory Biomarker Levels in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Evidence from a Systematic Review with Meta-Analysis. *Translational Psychiatry.* 2021;11(1):430. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01550-0

6. Zheng H.F., Wang W.Q., Li X.M. et al. Neuroactive Steroids and Related Steroids in Autism Spectrum Disorders. *Neuropsychiatry (London).* 2018;8(2):468-476. https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000368

7. Lopes L.T., Rodrigues J.M., Baccarin C. et al. Autism Spectrum as an Etiologic Systemic Disorder: A Protocol for an Umbrella Review. *Healthcare.* 2022;10(11):2200. https://doi.org/10.3390/healthcare10112200

8. Hughes H.K., Moreno R.J., Ashwood P. Innate Immune Dysfunction and Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Brain, Behavior, and Immunity.* 2023;108:245-254. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.12.001

9. Matta S.M., Hill-Yardin E.L., Crack P.J. The Influence of Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2019;79:75-90. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.037

10. Santana-Coelho D. Does the Kynurenine Pathway Play a Pathogenic Role in Autism Spectrum Disorder? Brain, Behavior, and Immunity. 2024;40:100839. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100839

11. Gevi F., Zolla L., Gabriele S., Persico A.M. Urinary Metabolomics of Young Italian Autistic Children Supports Abnormal Tryptophan and Purine Metabolism. *Molecular Autism.* 2016;7:47. https://doi.org/10.1186/s13229-016-0109-5

12. Rossignol D.A., Frye R.E. Evidence Linking Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Inflammation in the Brain of Individuals with Autism. *Frontiers in Physiology.* 2014;5:150. https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00150

References

1. Karst J.S., Van Hecke A.V. Parent and Family Impact of Autism Spectrum Disorders: A Review and Proposed Model for Intervention Evaluation. *Clinical child and family psychology review*. 2012;15(3):247-277. https://doi.org/10.1007/s10567-012-0119-6

2. Rogers S.J., Dawson G., Vismara L.A. Early Start Denver Model. An Early Start for Your Child with Autism: Using Everyday Activities to Help Kids Connect, Communicate and Learn. 5th edition. Ekaterinburg: Rama Publishing, 2023. 413p. [In Russ. Translation from English: V. Degtyareva]

3. Chahin S.S., Apple R.W., Kuo K.H., Dickson Ch.A. Autism Spectrum Disorder: Psychological and Functional Assessment, and Behavioral Treatment Approaches. *Translational Pediatrics.* 2020;9 (Suppl 1):66-75. https://doi.org/10.21037/tp.2019.11.06

4. Gevezova M., Sarafian V., Anderson G., Maes M. Inflammation and Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2020;19(5):320-333. https://doi.org/10.2174/1871527319666200628015039

5. Chang J. P.-C., Su K.P., Mondelli V., Pariante C.M. Cortisol and Inflammatory Biomarker Levels in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Evidence from a Systematic Review with Meta-Analysis. *Translational Psychiatry.* 2021;11(1):430. https://doi.org/10.1038/s41398-021-01550-0

6. Zheng H.F., Wang W.Q., Li X.M. et al. Neuroactive Steroids and Related Steroids in Autism Spectrum Disorders. *Neuropsychiatry (London).* 2018;8(2):468-476. https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000368

7. Lopes L.T., Rodrigues J.M., Baccarin C. et al. Autism Spectrum as an Etiologic Systemic Disorder: A Protocol for an Umbrella Review. *Healthcare.* 2022;10(11):2200. https://doi.org/10.3390/healthcare10112200

8. Hughes H.K., Moreno R.J., Ashwood P. Innate Immune Dysfunction and Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Brain, Behavior, and Immunity.* 2023;108:245-254. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.12.001

9. Matta S.M., Hill-Yardin E.L., Crack P.J. The Influence of Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2019;79:75-90. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.037

10. Santana-Coelho D. Does the Kynurenine Pathway Play a Pathogenic Role in Autism Spectrum Disorder? Brain, Behavior, and Immunity. 2024;40:100839. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100839

11. Gevi F., Zolla L., Gabriele S., Persico A.M. Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism. *Molecular autism.* 2016;7:47. https://doi.org/10.1186/s13229-016-0109-5

12. Rossignol D.A., Frye R.E. Evidence Linking Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Inflammation in the Brain of Individuals with Autism. *Frontiers in Physiology.* 2014;5:150. https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00150

Информация о статье

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Article info

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Funding: the authors received no financial support for the research.

Сведения об авторах

Генералов Василий Олегович – д-р мед. наук, профессор, врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники «ПланетаМед», https://orcid.org/0000-0002-7328-5698

Ободзинская Татьяна Евгеньевна – врач-психиатр, психотерапевт, заведующая отделением митохондриальной медицины клиники «ПланетаМед», https://orcid.org/0000-0003-3371-7537

Клюшник Татьяна Павловна – д-р мед. наук, профессор, научный руководитель НИЦ проблем поколенческой дегенерации клиники «Планета-Мед», https://orcid.org/0000-0001-5148-3864

Садыков Тимур Русланович – канд. мед. наук, врач-невролог, эпилептолог, заведующий стационарным отделением клиники «Планета-Мед», https://orcid.org/0000-0002-8319-7106

Югай Антон Меликсович – врач-невролог, эпилептолог, специалист интегративной медицины клиники «Планета-Мед», https://orcid.org/0009-0005-7190-7413

Казакова Юлия Владимировна – врач-невролог, эпилептолог клиники «Планета-Мед», https://orcid.org/0009-0006-3741-0865

Мамедов Латиф Акифович – врач – невролог-эпилептолог, специалист интегративной медицины клиники «ПланетаМед», https://orcid.org/0009-0006-0050-3945

Ларионов Геннадий Владимирович – врач-биохимик, клиники «ПланетаМед», https://orcid.org/0009-0006-8893-6402

Александренкова Ангелина Николаевна – врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», https://orcid.org/0000-0003-4238-5634

Приказчиков Сергей Владимирович – главный специалист организационно-методического отдела по неврологии ДЗМ, https://orcid.org/0009-0009-7475-2743

About authors

Vasiliy O. Generalov – Dr. Sci. in Medicine, Professor, Neurologist, Epileptologist, Head of “PlanetaMed” Medical Center, https://orcid.org/0000-0002-7328-5698

Tatiana Ye. Obodzinskaya – Psychiatrist, Psychotherapist, Head of Mitochondrial Medicine Department, “PlanetaMed” Medical Center, https://orcid.org/0000-0003-3371-7537

Tatyana P. Klyushnik – Dr. Sci. in Medicine, Professor, Research Adviser of Scientific and Research Center of Generational Degeneration Problems, “PlanetaMed” Medical Center, https://orcid.org/0000-0001-5148-3864

Timur R. Sadykov – Cand. Sci. in Medicine, Neurologist, Epileptologist, Head of Inpatient Department, “PlanetaMed” Medical Center, https://orcid.org/0000-0002-8319-7106

Anton M. Yugay – Neurologist, Epileptologist, Integrative Medicine Specialist, “PlanetaMed” Medical Center, https://orcid.org/0009-0005-7190-7413

Yuliya V. Kazakova – Neurologist, Epileptologist, “PlanetaMed” Medical Center, https://orcid.org/0009-0006-3741-0865

Latif A. Mamedov – Neurologist, Epileptologist, “PlanetaMed” Medical Center https://orcid.org/0009-0006-0050-3945

Gennadiy V. Larionov – Clinical Biochemist, “PlanetaMed” Medical Center, https://orcid.org/0009-0006-8893-6402

Angelina N. Aleksandrenkova – Clinical Biochemist, “PlanetaMed” Medical Center, https://orcid.org/0000-0003-4238-5634

Sergey V. Prikazchikov – Chief Specialist of Organizational and Methodological Division for Neurology, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, https://orcid.org/0009-0009-7475-2743

Вклад авторов

Все авторы внесли равноценный вклад в написание статьи. Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article. All co-authors read and approved the final manuscript.

Для корреспонденции

Александренкова Ангелина Николаевна
a.aleksandrenkova@bk.ru

Corresponding author

Angelina N. Aleksandrenkova
a.aleksandrenkova@bk.ru

Статья поступила 02.06.2025
Принята к печати 19.08.2025
Опубликована 18.09.2025

Received 02.06.2025
Accepted for publication 19.08.2025
Published 18.09.2025