

АУТИЗЪМ – МИНАЛО, НАСТОЯЩЕ И БЪДЕЩЕ

К. Димова, Я. Бочева

Катедра по клинична лаборатория, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

AUTISM – PAST, PRESENT AND FUTURE

K. Dimova, Y. Bocheva

Department of Clinical Laboratory, Medical University "Prof. Dr. P. Stoyanov" – Varna

Резюме. Въведение: Генерализираните разстройства на развитието са хетерогенна група, която включва нарушение във взаимодействието с другите, отсъствие или качествени особености в несловесното и/или словесното общуване, еднообразни поведения и интереси и непоносимост към промяна. В настоящия обзор е направен систематичен анализ на причините за развитие на аутизъм. Обсъждат се патофизиологията и епидемиологията, както и необходимостта от разработване на биомаркери с оглед ранното му откриване. Разпространението на разстройството от аутистичния спектър (ASD) се е увеличило драстично в световен мащаб с над 600% през последните десетилетия, като възможните причини за това могат да бъдат ранното разпознаване на симптомите, своевременното диагностициране и опитите за преодоляване на стигмата спрямо страдащите от психични разстройства. Не се наблюдават значителни разлики в основните симптоми на ASD между половете. Съществуват многобройни теории относно причините за развитието му. Те включват: генетични фактори, фактори на околната среда, абнормно развитие на мозъчното вещество. Възрастта на майката, както и развитието на многоплодна бременност също се считат за рискови фактори. Дискусията относно връзката между ваксинацията и развитието му все още се обсъжда, като се търсят научни доказателства, които напълно да я подкрепят или отхвърлят. **Заключение:** Идентифицирането на ранни лабораторни биомаркери за аутизъм е от изключителна важност за последващата стратегия, което изисква работа в мултидисциплинарни екипи.

Ключови думи: аутизъм, мозъчен растеж, биомаркери, мултидисциплинарни екипи

Abstract. Introduction: Pervasive developmental disorders (PDD) represent a heterogeneous cluster of neurodevelopmental conditions characterized by marked impairments in social interaction, qualitative abnormalities in verbal and nonverbal communication, as well as repetitive, stereotyped behavioral patterns and pronounced resistance to change. The present review provides a systematic evaluation of the major etiological determinants implicated in the development of autism. Particular attention is given to the underlying pathophysiological mechanisms and epidemiological trends, along with the growing need for robust, clinically applicable biomarkers capable of facilitating early and reliable detection. Over the past several decades, the worldwide prevalence of ASD has risen by more than 600%, a trend that can be partly attributed to advances in early symptom recognition, improvements in diagnostic protocols, and ongoing efforts to reduce stigma associated with psychiatric and neurodevelopmental disorders. Current evidence indicates no substantial sex-related differences. A multitude of etiological hypotheses have been proposed, encompassing genetic predisposition, environmental exposures, and aberrant neurodevelopmental processes affecting brain structure and connectivity. Additional risk factors under investigation include advanced maternal age and multiple gestation pregnancies. The alleged association between childhood vaccination and ASD continues to be discussed in public scientific studies. **Conclusion:** The identification of early laboratory biomarkers for autism is of critical importance for guiding future diagnostic and therapeutic strategies. Achieving this goal requires coordinated efforts within multidisciplinary teams.

Key words: autism, brain development, biomarkers, multidisciplinary team

ВЪВЕДЕНИЕ

Генерализираните разстройства на развитието (ГРР) са хетерогенна група, която включва нарушение и качествени особености във взаимодействието с другите, отсъствие или качествени особености в несловесното и/или словесното общуване, еднообразни поведения и интереси, стремеж към неизменност и непоносимост към промяна. Те се проявяват по време на ранния период на развитие и водят до клинично значима причина за увреждане на възможностите за обучение и последваща социална и професионална реализация [1].

ИСТОРИЯ НА АУТИЗМА

През 1908 г. Ойген Блойлер, швейцарски психиатър, въвежда този термин, за да опише отдръпването от реалността при пациенти с шизофрения. Названието му произлиза от гръцката дума "autos", или "аз", т.е. някой, който "живее в свой собствен свят". През 1943 г. Лео Канер предефинира термина за описване на симптомите на социална изолация и езикови нарушения при

деца без шизофрения или други известни психиатрични разстройства. Те имали трудности при общуване и осъществяване на контакт с околните и демонстрирали повтарящо се поведение както и загуба на интерес към социалните дейности. През 1944 г. Ханс Аспергер идентифицира деца със социална изолация, които нямат говорни аномалии, типични за пациенти с аутизъм. Това довело до дефинирането на ново разстройство, подобно на аутизъм, което е известно като "синдром на Аспергер". През 1994 г. четвъртото издание на "Диагностичен и статистически наръчник за психични разстройства" (DSM-IV) на Американската психиатрична асоциация включва пет широко разпространени нарушения на развитието: аутистично нарушение, синдром на Аспергер (AS), широко разпространено разстройство на развитието – неуточнено по друг начин (PDD-NOS), разстройство на Рет и детско дезинтегративно разстройство. Деца, диагностицирани с тези разстройства, обикновено показват дефицити в три области: социално взаимодействие, комуникация и стереотипно поведение [2].

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ДАННИ

Вниманието към невноразвитиите разстройства е тясно свързано с тяхната честота, която, изглежда, непрекъснато се увеличава. Дискусията относно причините за това увеличение все още е актуална, но със сигурност повишеното внимание към симптомите и по-добрата организация на диагностичния процес са изиграли важна роля [3]. Разстройството е характерно за всички расови, етнически и социално-икономически групи [4]. То е над четири пъти по-високо сред момчетата, отколкото при момичетата и често има съпътстващи състояния, включително епилепсия, депресия, тревожност, разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност, както и предизвикателно поведение като склонност за самонараняване и сомнолентност [5].

През миналото десетилетие глобалното разпространение на ASD е надхвърлило 1,5% в развитите страни по целия свят и изследователите обръщат повече внимание на причините за това [6]. Педиатрите, семейните лекари, както и други здравни специалисти срещат все повече деца с ASD в своите практики. В Нова Скотия разпространението на ASD се е увеличило от приблизително 1 на 1000 деца отпреди 30 години до 1 на 66 канадци на възраст от 5 до 17 години понастоящем (1 на 42 момчета и 1 на 165 момичета) [7]. В Мексико 0.87% от детската популация е диагностицирана с ASD, а в Южна Темза, Великобритания – около 1%. Разпространението се е увеличило през последните няколко години и в САЩ, където едно на всеки 45 деца се ражда с това разстройство. Единственото проучване, което изследва разпространението на аутизма в Шри Ланка, установява, че алармиращите признаци на аутизъм, които са посочени от Американската академия по неврология и Дружеството по детска неврология, са присъствали при 7,4% от децата и едно на всеки 93 деца (1,07%) на възраст от 18 до 24 месеца е диагностицирано с аутизъм. Хората с ASD имат по-високи нива на депресия спрямо тези без ASD (20% срещу 7%), тревожност (11% срещу 5%), затруднения със съня (13% срещу 5%) и епилепсия със съпътстващо интелектуално увреждане (21% срещу 0,8%) [8].

Счита се, че разпространението на разстройствата от аутистичния спектър (ASD) се е увеличило драстично в световен мащаб с повече от 600% през последните няколко десетилетия. Наблюдава се увеличаване на случаите на аутизъм в страни от третия свят, което не може да бъде обяснено само с увеличение на информираността. В развиващите се страни от Южна Азия, включително Пакистан, разпространението на ASD е неизвестно. Това може да се дължи на липсата на съществуващи изследвания, инфраструктура и наличност на добре обучен и опитен човешки ресурс за провеждане на наблюдение и изследване на аутизъм [9].

Липсват данни относно честотата на разпространение на аутизма в България. Счита се, че засегнатите деца са 140 000, което е изведено

от световната статистика и от броя на децата в страната (www.autismtoday-bg.eu).

Не се наблюдават значителни разлики в основните симптоми на ASD между момчета и момичета. Въпреки това систематизирани проучвания показват, че момичетата са по-склонни да проявяват по-тежки симптоми, свързани с интелектуално нарушение, както и по-висок риск от коморбидни психиатрични нарушения [4]. Аутизмът е невноразвитийно разстройство, което се развива през първите три години от живота и се характеризира с дефицити в социалното взаимодействие, нарушение на комуникация и ограничено и стереотипно поведение [9]. Добре установено е, че децата с ASD не представляват хомогенна клинична група и много различни патологии показват подобна констелация от поведенчески симптоми, които се обединяват в ASD. Съществуването на регресия в развитието при някои деца с ASD е потвърдено чрез множество проучвания. Децата с аутизъм, които губят умения, принадлежат към подгрупа, обозначена с термина "регресивен аутизъм". Той обикновено се отнася до дете, чиито родители съобщават за ранна анамнеза за нормално развитие на възраст от 12 до 24 месеца, последвано от загуба на придобити преди това умения. Езиковата регресия е най-очевидната форма на регресия, но регресивният аутизъм може да бъде придружен и от по-глобална регресия, включваща загуба на социално внимание, социални умения и социален интерес [10].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОБИОЛОГИЯ

ASD се счита за сложно разстройство с важни епигенетични компоненти [10]. Патофизиологията е сложна и многофакторна и при повечето пациенти не е възможно да се идентифицира каквато и да било етиологична причина въпреки задълбочените медицински изследвания. Няколко проучвания предполагат, че различни гени могат да бъдат активни при появата на поведенчески и когнитивни аномалии, които характеризират ASD. Следователно, въпреки че е разумно да се предположи, че както генетични, така и епигенетични и екологични фактори могат да допринесат за появата на клиничния му фенотип, етиологията на ASD остава непотвърдена [11].

Възпалителните сигнални пътища могат да бъдат свързани с патофизиологията на ASD чрез пряко или косвено взаимодействие с централната нервната система (ЦНС) чрез невроните, имунната система или невроендокринната система [6].

Публикувани са генетични, клинични и биохимични данни, показващи митохондриалната дисфункция като една от най-честите метаболитни аномалии при ASD. Установени са увеличени нива на лактат, глутатион и междинни продукти от цикъла на Кребс, дефицит на АТФ, както и намалена активност на митохондриалната електронна транспортна верига в кръвни проби, цереброспинална течност и мозъчна тъкан при пациенти с

ASD [12]. Коморбидните отклонения при аутизма са въпрос на интерес за интерпретацията на невроанатомията. Епилепсията например е свързана с патология на мозъчната кора, амигдалата, малкия мозък и хипокампа, като всички те са засегнати и при аутизъм [13]. Понастоящем една от най-известните теории относно невропатологията на аутизма е, че мозъкът претърпява период на преждевременен растеж през ранния постнатален период, последван от забавянето му, което се свързва с възрастта. Доказателствата за този ранен свръхрастеж идват от четири изследвания на обиколката на главата, заместител на размера на мозъка, които предоставят доказателства за нормална или по-малка обиколка на главата при раждането, последвано от увеличаване на скоростта на растеж, започващо на 12-месечна възраст. Съществуващи ЯМР проучвания показват, че много малки деца с аутизъм (на възраст от 18 месеца до 4 години) имат 5-10% необичайно уголемяване в общия обем на мозъка, но дали това разширяване продължава и в по-късното детство и юношеството, не е изяснено [13].

При аутизъм възможно обяснение на аномалиите при мозъчния растеж, кортикалната цитоархитектоника и невронната свързаност е скорошното откритие на миниколонопатия. Миниколоните, изглежда, са основна анатомична и физиологична единица на кората. Функционалното им значение все още не е изяснено, но няколко опита са направени, така че да ги идентифицират като анатомична корелация с най-малката функционираща единица в мозъчната кора. Те са идентифицирани във всички региони на неокортекса и при всички видове оценени досега бозайници. Счита се, че увеличаване на общия им брой стои в основата на процеса на неокортикална експанзия, която съпътства енцефализацията, т.е. мярка за размера на мозъка, като се вземе предвид телесната маса [14].

Друга известна теория, постулирана от Herbert, е, че при анормалното уголемяване на мозъка, наблюдавано при деца с аутизъм, се отчита непропорционално увеличено бяло, а не сиво вещество. В действителност две проучвания при много малки деца (1,5-4 години) показват по-голямо увеличение на бялото вещество, отколкото на сивото. Но отново, дали то се запазва и в по-късна детска и юношеска възраст, остава неизяснено. Съществуващите доказателства за обема на сивото вещество предполагат това, въпреки че увеличаването на сивото вещество може да е пропорционално значително по-малко от това на бялото вещество в ранна възраст, уголемяването може да продължи и в зряла възраст. Четири проучвания, обхващащи общо ранното детство през юношеството и зрялата възраст, докладват 6-12% увеличение на сивото вещество. Въпреки че увеличенията в сивото и бялото вещество са установени във фронталния, темпоралния и париеталния лоб, най-голямото и най-значимо нарастване е докладвано

във фронталните дялове. Нараства интересът към идеята, апробирана от Казанова и кол., за наличието на патологичен брой и ширина на миниколони при лица с аутизъм [13].

При постмортен изследвания на мозъка при лица с аутизъм се установява, че малкият мозък е най-често засегнат патологично. Най-често съобщаваната патология в тези изследвания е намаляване на нормалния брой неврони на Пуркиние, което е докладвано в почти всеки случай, в който малкият мозък е бил изследван. Степента на намаляване на невроните на Пуркиние може да варира в различните случаи, но едно скорошно проучване докладва общо 41% намаление на клетките на Пуркиние в група от осем случая с аутизъм, сравнено с осем контроли [15].

Точното анатомично разпределение на намалението на невроните на Пуркиние все още не е определено окончателно. Докато някои проучвания го описват като дифузно или широко разпространено, други съобщават, че е по-забележимо в задно-латералната част на неocerebellарната кора, с по-малко участие на вермикса и предните полукулба [15].

Хромозомни аномалии и Fragile-X са докладвани при деца с аутизъм. Централната патология в мозъка е спиране развитието на невроните. Мегацефален мозък, невронна дезорганизация и необичайна миграция, кортикална хетеротопия, намалена плътност на дендритния шип, намаляване и навлизане в клетките на Пуркиние и понякога глиозата са невропатологичните отличителни белези на ASD. Няколко генетични изследвания свързват аутизма с гени, които имат имуномодулиращи функции. Все още обаче не е разкрит специфичен маркер за аутизъм и това е довело до хипотезата, че въздействието на околната среда може да бъде свързано с определени случаи на аутизъм [16].

ПОСТУЛИРАНИ ТЕОРИИ

Както генетичните, така и факторите на околната среда в началното развитие играят жизненоважна роля в етиологията на аутизма [5].

Една от теориите относно причините за развитието на ASD се основава на епидемиологични проучвания, направени преди повече от 30 години. Те са проведени през 70-те и 80-те години на миналия век от изследователи без априорна хипотеза, които са направили някои стъписващи открития. Най-важното от тях е осъзнаването, че монозиготните и дизиготните близнаци се различават значително. Процентът на съответствие е мярка за вероятността, ако единият близнак има ASD, то и другият да е засегнат. Важната разлика между монозиготните и дизиготните близнаци възниква, тъй като близнаците монозиготи са генетично идентични, докато дизиготните близнаци са генетично еквивалентни на братя и сестри (споделят средно 50% от тяхната ДНК), въпреки че и монозиготите, и дизиготите споделят порав-

но пренаталната, перинаталната и постнаталната среда със своите коблизнаци. В епидемиологичните проучвания при близнаци от 70-те и 80-те години на миналия век процентът на конкордантност за аутизъм при сравняване на монозиготни и дизиготни близнаци е от порядъка на десет към едно. Това се счита за неопровержимо доказателство, че аутизмът е генетично заболяване [17].

Въз основа на проучвания върху близнаци и семейства им понастоящем аутизмът представлява най-често срещаното наследствено нарушение на невrorазвитието. Рискът за поява на брат или сестра в семейство, в което вече има дете с аутизъм, се увеличава от 25 до 100 пъти, сравнен с риска за общата популация. Тежестта на трите основни нарушения при аутистите варира при различните видове нарушения, но много от основните и общи характеристики показват фамилност и доказват наследственост [18].

Според друга теория както напредналата възраст на майката (≥ 40 години) и на бащата (≥ 50 години), така и кратките интервали между бременностите (< 24 месеца) са независимо свързани с повишен риск от развитие на ASD. Неспецифични фактори по време на бременност, включително майчини метаболитни състояния, като наддаване на тегло и хипертония, както и по-специфични фактори (като прием на майката в болница поради бактериални или вирусни инфекции или фамилна анамнеза за автоимунни заболявания) също са свързани с леко повишен риск от ASD, съчетано със забавяне в развитието [19].

Малко теми в областта на аутизма са привличали по-голямо внимание и противоречия от тази относно ваксините и потенциалната им причинно-следствена връзка с аутизма. Въпросът е поставен за първи път през 1998 г. след статия, публикувана в *Lancet* [20], в която авторите представят причинно-следствена връзка между ваксината срещу морбили, паротит и рубеола (MMR) и развитието на аутизъм. Проучването включва група от 12 деца, диагностицирани с аутизъм, след като са били ваксинирани с MMR ваксина. В своето разследване авторите установяват, че децата имат неразпозната форма на възпалително заболяване на червата с малки следи от вируса на морбили, които съвпадат с щамата във ваксината. Тези открития са довели до тълкуването, че ваксината MMR, която съдържа жив вирус, причинява инфекция с морбили в стомашно-чревния тракт, което на свой ред води до развитието на „пропускливи черва“. Предполага се, че аутизмът е резултат от навлизането през червата на токсини в кръвния поток, които засягат нервната система [4].

Друг проблем, който катализира ваксиналните противоречия, е тимерозал. Той представлява консервант на основата на живак и се среща често в комбинирани ваксини, включително дифтерия-тетанус-коклюш (DTP). Тимерозалът съдържа 50% етилживак, подобен на метилживака, който във високи дози може да бъде токсичен за

хората. Противоречията с тимерозал не са свързани с MMR ваксината, тъй като тя никога не е съдържала етилживак. Въпреки това общественият скептицизъм по отношение на ваксинацията е довел до становището, че високите нива на тимерозал може да доведат до аутизъм при деца. Огромно количество научни данни по темата категорично опровергават това твърдение [4].

Изследвани са концентрациите на метали при деца с ASD. Най-често изследваните концентрации на тежки метали в тази популация са на кадмий, олово, арсен и алуминий. Има малко доказателства в подкрепа на връзката между алуминий и ASD, докато такива относно останалите са несигурни. Авторите заключават, че въпреки че има твърдения, сочещи излагането на тежки метали като рисков фактор за развитие на аутизъм, все още липсват доказателствени данни в подкрепа на тези твърдения [4].

Спекулира се, че замърсяването на въздуха води до неврологични последици, включително възпаление и оксидативен стрес на мозъка, което от своя страна довежда до патологично невронно развитие. Има изследвания, които твърдят, че „ако живеете по главен път или магистрала по време на крайния период на бременността, би могъл да се увеличи рискът за развитие на аутизъм при детето“. Отново липсват категорични доказателства в подкрепа на тази теория [4].

През последните години диетичните интервенции, включително диети без глутен или без казеин, привличат значителен интерес от страна на родители и изследователи. В Европа 13,5% от семействата на деца с ASD са опитвали това диетично ограничение. Обосновката за този подход, изглежда, произлиза от „Opioid Excess Theory“, според която някои от индивидите не произвеждат достатъчно глутен- и казеин-свързани храносмилателни ензими. Без достатъчно количество от тези ензими глутен- и казеин-свързаните пептиди не се метаболизират адекватно и преминават кръвно-мозъчната бариера. Смята се, че симптомите на ASD са резултат от прикрепването на тези пептиди към неврорецептори, което от своя страна нарушава централната нервна система [4].

ПРИЗНАЦИ НА АУТИЗЪМ

През последните 10 години има огромен интерес към това дали децата с аутизъм и разстройства от аутистичния спектър могат да бъдат идентифицирани в по-ранна възраст. Този интерес е възникнал въз основа на факта, че много родители на деца с ASD са наясно с различията в развитието на децата си много преди те да получат подходяща диагноза. Пътят от ранните притеснения на родителите до поставянето на диагнозата често отнема няколко години, тъй като те търсят помощ от различни немедицински специалисти, включително алтернативни начини на лечение, които не са доказали своята терапевтична ефективност [20].

Според Центровете за контрол и превенция на заболяванията ранните признаци могат да се наблюдават като невъзприемчивост към социално взаимодействие. Някои индикации за това поведение включват избягване или липса на устойчив зрителен контакт, неотговаряне на името до навършване на деветмесечна възраст и липса на израз на лицето като щастие, тъга, гняв и изненада. До 12-месечна възраст децата не вземат участие в прости интерактивни игри като пляскане с ръце. На същата възраст са ограничени и жестовете като махане за довиждане. До 15-месечна възраст децата не успяват да споделят интереси с другите, като например да демонстрират увлечение към предмети, които харесват. До 18-месечна възраст те не посочват, показвайки нещо интересно. До 24 месеца децата не демонстрират осъзнатост или съчувствие, когато другите са наранени или разстроени. До 36 месеца не проявяват наблюдателност или склонност да се присъединят към други деца в играта. До 48 месеца не се ангажират за ролева игра, като например поемане на роли като учител или супергерой. И накрая, до 60 месеца не показват склонност да пеят, танцуват или изпълняват дейности. Рестриктивното или повтарящо се поведение се проявява в особен интерес, като подреждане на обекти в определен ред и разстройване, когато този ред бъде променен. Съществува и повтаряне на думи или фрази, известно като ехолалия. Други повтарящи се поведения включват игра с играчки по един и същ начин, всеки път, показвайки повишен фокус върху определени части от обектите (като колела), реагирайки силно към незначителни промени, натрапчиви интереси, придържане стриктно към определена рутина, ангажиране с пляскане с ръце, люлеене на тялото или въртящи се движения, както и демонстриране на особени реакции към сетивни стимули като звук, мирис, вкус, външен вид или текстура. В резултат на горните ранни признаци пациентът с ASD може да изпита различни проблеми, вариращи от стомашно-чревни до гърчове, тревожност, хиперактивност или невнимателно поведение, езиково разстройство и забавено когнитивно развитие или заучаване на умения [8].

Аутизмът е разстройство от спектъра, което означава, че изразените симптоми, способности и характеристики при него са в много различни комбинации и във всякаква степен на тежест. В единия край на спектъра, детето може да е невербално, приплекнало в ъгъла на стаята си, въртейки кламер в продължение на часове, а в другия край на спектъра, може да е учен и изследовател, който е в състояние да се реализира на трудовия пазар [21].

Съпътстващите състояния са често срещани при ASD и може да имат голям ефект върху детето и функционирането на семейството, както и върху клиничното управление. Примерите включват медицински състояния като нарушения на съня и гърчове; други диагнози, засягащи развитието

или поведението, като разстройство, свързано с дефицит на внимание и хиперактивност (ADHD), тревожност и разстройство на настроението; поведенчески разстройства, като отказ на храна, самонараняване и агресия. Приблизително 30% от децата с диагноза ASD са с интелектуални затруднения, а 30% имат ограничена вербална продукция. Все по-често изследователи и клиницисти признават, че съпътстващите разстройства подпомагат идентифицирането на фенотипни разлики в рамките на популациите, засегнати от ASD, които от своя страна могат да повлияят на прогнозата и избора на интервенции [22].

Езиковият дефицит и изоставането в езиковото развитие са типични за деца с аутизъм и може да варират значително между отделните деца в спектъра. В изследване Buzhardt, Wallisch проследяват прелингвалното развитие на младежи, които са били диагностицирани с ASD по-късно, и установяват, че на възраст от 42 месеца тези деца използват по-малко жестове в сравнение с контролната група, докато вокализацията без продукция на думи е по-честа. Тези резултати показват забележими отклонения в речево-езиковото развитие на младежи с ASD в ранна възраст [23].

Невроразвитийните разстройства включват група от неврологични състояния, които се разглеждат като проблем за общественото здраве със силно социално-икономическо въздействие. Тези нарушения са много сложни по етиология и се характеризират с ранно начало в детството. Първоначалната патологична промяна, изглежда, включва абнормна експресия на растежен фактор по време на ембриогенезата, която продължава в зряла възраст и може да допринесе за някои клинични прояви [24].

БИОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ И РОЛЯТА ИМ В ДИАГНОСТИКАТА

Биологичните маркери, или биомаркерите, се определят като "биологични променливи, свързани със заболяването на интерес, и са измерими директно при даден пациент или неговите биоматериали, като използват чувствителни и надеждни количествени техники". Определянето на ранните биомаркери на аутизма е важно, тъй като те могат да бъдат използвани за поставяне на по-ранна, по-надеждна диагноза, както и помагат за предвиждане на прогнозата и отговора към специфични интервенции [4].

Скорешни резултати от анализи на послесмъртни периферни тъкани и молекулярногенетични изследвания доведоха до хипотезата, че невротрофините са решаващи регулатори за невропластичността и въздействат върху патофизиологичните характеристики на ASD [25].

По време на невронното развитие безброй биологични процеси протичат едновременно, т.е. неврогенеза, глиогенеза, клетъчна миграция, клетъчна диференциация, образуване на синап-

си и др. Тези невробиологични процеси се управляват от няколко растежни фактора (GF) и спомагат за оформянето на постнаталния мозък. Все повече доказателства показват, че GF модулират двигателните, емоционалните и когнитивните функции, което може да обясни някои клинични прояви на психиатрични разстройства [24].

Факторите на растежа са цитокини, които регулират нервното развитие. Скоростни доказателства показват, че промените в нивото на експресия на GF по време на ембриогенезата са свързани с патофизиологията и клиничните прояви на ASD. Те имат потенциал да бъдат използвани като клинични маркери за диагностика и прогноза на тези разстройства на неврологичното развитие [24].

При липса на ясна корелация, диагнозата се основава на комбинация от симптоми и често остава обект на дискусия. Границите на много разстройства на неврологичното развитие изглеждат замъглени, множество разстройства и симптоми се припокриват и проявите често са нетипични [3]. Децата се диагностицират доста късно, което е фактор, водещ до забавяне на процеси, свързани с егзекутивните и висшите корови функции. Пропуска се важно време, през което при ранно диагностициране би могло да се постигне напредък и да се намалят последиците за негативно развитие при тези деца [26].

Изследователският интерес към разработването на надеждни биомаркери се е увеличил през последните години. Идентифицирането на ранни лабораторни биомаркери за аутизъм е от изключителна важност за последващата стратегия. Основно предизвикателство при разработването и валидирането им са индивидуалният подход, както и съвместната работа между мултидисциплинарни екипи, които включват лабораторни специалисти, клиницисти и психолози.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутизмът е клинична диагноза, основаваща се на анамнезата и статуса на индивида, и въпреки много активното търсене на биомаркери не са открити надеждни лабораторни тестове. Литературните източници потвърждават, че е налице обратна връзка между възрастта при диагностициране и положителната прогноза, което прави ранното откриване от решаващо значение [4]. Интересът към разработването на надеждни биомаркери се е увеличил през последните години. Основното предизвикателство при валидирането им са разработването на персонализиран подход, както и активното сътрудничество между мултидисциплинарни екипи, които включват лабораторни специалисти, клиницисти и психолози.

Библиография

1. Tsang LPM, How CH, Yeleswarapu SP, et al. Autism spectrum disorder: early identification and management in primary care. Singapore Med J, 2019, 60(7):324–328.

2. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism spectrum disorder: classification, diagnosis and therapy. Pharmacol Ther, 2018, 190(1):91–104. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.007.

3. Cainelli E, Bisiacchi P. Neurodevelopmental disorders: past, present, and future. Children (Basel), 2022, 10(1):31.

4. Campisi L, Imran N, Nazeer A, et al. Autism spectrum disorder. Br Med Bull, 2018, 127(1):91–100.

5. Wang L, Wang B, Wu C, et al. Autism spectrum disorder: neurodevelopmental risk factors, biological mechanism, and precision therapy. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):1819.

6. Zhao H, Zhang H, Liu S, et al. Association of peripheral blood levels of cytokines with autism spectrum disorder: a meta-analysis. Front Psychiatry, 2021, 12:670200.

7. Zwaigenbaum L, Brian JA, Ip A. Early detection for autism spectrum disorder in young children. Paediatr Child Health, 2019, 24(7):424–443.

8. Okoye C, Obialo-Ibeawuchi CM, Obajeun OA, et al. Early diagnosis of autism spectrum disorder: a review and analysis of the risks and benefits. Cureus, 2023, 15(8):e43226.

9. Halepoto DM, Bashir S, Al-Ayadhi L. Possible role of brain-derived neurotrophic factor in autism spectrum disorder: current status. J Coll Physicians Surg Pak, 2014, 24(4):274–278.

10. Gomez-Fernandez A, de la Torre-Aguilar MJ, Gil-Campos M, et al. Children with autism spectrum disorder with regression exhibit a different profile in plasma cytokines and adhesion molecules compared to children without such regression. Front Pediatr, 2018, 6:264.

11. Barbosa AG, Pratesi R, Paz GSC, et al. Assessment of BDNF serum levels as a diagnostic marker in children with autism spectrum disorder. Sci Rep, 2020, 10(1):17348.

12. Gevezova M, Minchev D, Pacheva I, et al. Association of NGF and mitochondrial respiration with autism spectrum disorder. Int J Mol Sci, 2022, 23(19):11917.

13. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. Trends Neurosci, 2008, 31(3):137–145.

14. Casanova MF, van Kooten I, Switala AE, et al. Abnormalities of cortical minicolumnar organization in the prefrontal lobes of autistic patients. Clin Neurosci Res, 2006, 6(3–4):127–133.

15. Allen G. Cerebellar contributions to autism spectrum disorders. Clin Neurosci Res, 2006, 6(3–4):195–207.

16. Kasarpalkar NJ, Kothari ST, Dave UP. Brain-derived neurotrophic factor in children with autism spectrum disorder. Ann Neurosci, 2014, 21(4):129–133.

17. Saffen D. The genetic architecture of autism spectrum disorders (ASDs) and the potential importance of common regulatory genetic variants. Sci China Life Sci, 2015, 58(10):968–975.

18. Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. Curr Opin Neurobiol, 2007, 17(1):103–111.

19. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Lancet, 2018, 392(10146):508–520.

20. Lord C, Luyster R. Early diagnosis of children with autism spectrum disorders. Clin Neurosci Res, 2006, 6(3–4):189–194.

21. Златкова-Дончева К. Актуални специфики на разстройство от аутистичния спектър. Педагогически новости, 2023. // Zlatkova-Doncheva K. Specificities of autism spectrum disorder – review. Pedagogicheski novosti, 2023.

22. Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. Pediatrics, 2007, 120(5):1183–1215.

23. Maksimović S, Marisavljević M, Stanojević N, et al. Importance of early intervention in reducing autistic symptoms and speech-language deficits in children with autism spectrum disorder. Children (Basel), 2023, 10(1):122.

24. Galvez-Contreras AY, Campos-Ordóñez T, Gonzalez-Castaneda RE, Gonzalez-Perez O. Alterations of growth factors in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. Front Psychiatry, 2017, 8:126.

25. Liu SH, Shi XJ, Fan FC, Cheng Y. Peripheral blood neurotrophic factor levels in children with autism spectrum disorder: a meta-analysis. Sci Rep, 2021, 11(1):15.

26. Брайнова Ц, Горанова Е. Терапевтични практики при деца с разстройства от аутистичния спектър в България. Knowledge International Journal. 2023, 58:567–571. // Braynova Ts, Goranova E. Programmes, approaches and strategies for working with children diagnosed with ASD in Bulgaria. Knowledge International Journal. 2023, 58:567–571.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Карина Димова

e-mail: karina_dimova@abv.bg

ORCID ID: 0009-0001-4861-4058