

*Марценковський І. А., Марценковська І. І., Макаренко Г. В.*

*ДУ «Інститут психіатрії, судово-психіатричної експертизи та моніторингу наркотиків МОЗ України» (м. Київ)*

### **Вплив генетичного поліморфізму на ризик коморбідних розладів психіки та поведінки у дітей та підлітків з розладами аутистичного спектра та їх чутливість до різних варіантів фармакотерапії**

Показники поширеності розладів аутистичного спектра (РАС), за різними оцінками, зростають протягом останнього десятиріччя в усьому світі і на сьогодні становлять 18,5 на 1000 дітей віком 8 років у США та від 3 до 12,3 (в середньому — 6,2) на 1000 дітей у Європі.

Спектр клінічних фенотипів РАС характеризується наявністю стійких дефіцитів у здатності ініціювати і підтримувати соціальну взаємність та комунікацію та обмеженими повторюваними моделями поведінки та інтересами.

Клінічний поліморфізм РАС протягом життя змінюється та визначається наявністю та тяжкістю когнітивної недостатності, розладів активності та уваги, коморбідних (тривожних, рекурентного депресивного та біполярного) психічних розладів, складних форм руйнівної (з агресією, аутоагресією) поведінки, тикозних розладів, психотичних епізодів, а також порушень сну.

Немає рекомендацій Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) та Європейського агентства лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) з фармакологічного лікування основних симптомів розладів аутистичного спектра. Проте психотропні та нейротропні лікарські засоби в реальній клінічній практиці застосовують досить часто. Підставою для фармакотерапії при РАС, як правило, виступають коморбідні (депресивні, тривожні, obsесивні, тикозні, розлади дефіциту уваги/гіперактивності) психічні розлади. Частота застосування психотропних лікарських засобів при РАС, згідно з опублікованим 2016 року систематичним оглядом літератури Департаменту досліджень медичних послуг Університету Карла фон Осецького (Ольденбург, Німеччина) та медичного факультету Марбурзького університету Філіпа (Марбург, Німеччина), варіює від 2,7 % до 80,0 %. У педіатричній когорті психотропні лікарські засоби отримували в середньому 45,7 % пацієнтів, серед дорослих — 41,9 % пацієнтів з РАС. Пошук генетичних біомаркерів фенотипів РАС та чутливості до психофармакотерапії залишається нерозв'язаною проблемою психіатрії.

**Метою проспективного дослідження** було вивчення клінічного поліморфізму РАС при визначених варіантах генетичного поліморфізму протягом періоду дорослішання, опис варіантів генетичного поліморфізму, асоційованих з підвищеним ризиком маніфестації коморбідних психічних розладів, окреме вивчення розладів психіки при травматизації під час коронавірусних локдаунів та під час війни

в Україні, оцінка чутливості психічних та поведінкових розладів до психофармакотерапії.

**Об'єкт та методи дослідження.** Були скриньовані та генотиповані 400 дітей з РАС віком  $47,3 \pm 21,8$  місяців. Генетичний поліморфізм досліджували методом хромосомного мікроматричного аналізу на мікрочіпах IlluminaHumanNap. У 25 дітей діагностовані 1q21.1, 15q13.3, 15q24, 2q24.3, 2p16.3, 16p11.2, 7q31.32, 22q13.3, 17p13, 4q35, NEXMIF енцeфалопатії розвитку (вибірка I), у 38 — поліморфізм генів рецепторів серотоніну та дофаміну (вибірка II). У 337 дітей з РАС не виявлено варіантів генетичного поліморфізму, асоційованих з РАС та іншими розладами психіки (вибірка III). Усі рекрутовані діти кожні шість місяців проходили клінічний скринінг. Під час локаутів, зумовлених пандемією COVID, та війни в Україні скринінги проводили в онлайн форматі. Пацієнти з РАС та коморбідними розладами отримували один із варіантів рандомізованої фармакотерапії. Респондерами до терапії вважали осіб із редуцією балів при оцінюванні за Контрольним списком аномальної поведінки (Aberrant Behavior Checklist, Second Edition — ABC-2), Скороченої психіатричної рейтингової шкалою для дітей (Child Brief Psychiatry Rating Scale — BPRS), Ельської глобальної шкалою тяжкості тиків (Yale Global Tic Severity Scale — YGTSS) більш ніж на 2SD.

**Результати.** Дослідження завершили 225 пацієнтів віком  $168,9 \pm 21,3$  місяців, проаналізовано 239 епізодів психічних розладів. У 25 пацієнтів з енцeфалопатіями розвитку описані 45 епізодів з психотичними симптомами. У дітей вибірки II зареєстровано 43, у дітей вибірки III — 151 епізод психічних розладів, серед них 33 та 82 — з окремими психотичними симптомами, 4 та 11 — з поліморфними психотичними симптомами, 2 та 10 — з біполярними розладами, 4 та 5 — з шизофренією.

Проспективні дослідження продемонстрували зв'язок клінічного та генетичного поліморфізмів при РАС. Типові та рідкісні генетичні мутації діють адиктивно і підвищують ризик маніфестації коморбідних психічних розладів, зокрема психічних розладів, асоційованих з травматизацією, зумовлюють низьку чутливість до лікарських засобів. Немає відмінностей між фенотипами розладів психіки та поведінки у дітей та підлітків з РАС під час або після коронавірусних локдаунів та після травмування під час війни в Україні.

**Висновки.** Гуанфацин, арипіпразол, рисперидон, атомоксетин, метилфенідат, ламотригін та флуоксетин виявилися дієвими при деяких фенотипах по-

ліморбідних психічних розладів у дітей та підлітків. Афінність до терапії рисперидоном та аripіпразолом дітей з РАС була більшою при тяжчих варіантах психічних розладів із психотичними симптомами. Гуанфацин, атомоксетин та метилфенідат були дієвими при поліморбідних розладах з гіперактивністю та імпульсивністю у дітей молодшого шкільного віку.

Флуоксетин є ефективним при РАС з obsесивно-компульсивною симптоматикою у підлітковому віці, а при аугментації атипovими антипсихотиками — при середньо важких розладах поведінки з психотичними симптомами.

Потрібні подальші дослідження для уточнення отриманих даних.