

УДК 616.89-007.12-053.2:575.162:575.224.22

Для цитирования: Шушпанова О.В., Бокша И.С., Зозуля С.А. Расстройство аутистического спектра у подростка с недостаточностью длинноцепочечной 3-гидроксицил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, обусловленной мутацией в гене *HADHA* в гомозиготном состоянии (презентация клинического случая). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 4 (129). С. 105-116. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4\(129\)-105-116](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4(129)-105-116)

## **Расстройство аутистического спектра у подростка с недостаточностью длинноцепочечной 3-гидроксицил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, обусловленной мутацией в гене *HADHA* в гомозиготном состоянии (презентация клинического случая)**

**Шушпанова О.В., Бокша И.С., Зозуля С.А.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

### **РЕЗЮМЕ**

Дефицит длинноцепочечной 3-гидроксицил-КоА-дегидрогеназы – это врожденное наследственное аутосомно-рецессивное заболевание с нарушением метаболизма жирных кислот, характеризующееся ухудшением способности последовательно метаболизировать длинноцепочечные жирные кислоты до ацетил-КоА-молекул путем митохондриального бета-окисления. Гипофункция длинноцепочечной 3-гидроксицил-КоА-дегидрогеназы вызывает нарушения различной степени тяжести в жизненно важных органах и системах на макро- и микроуровне, а также приводит к развитию психических расстройств с когнитивной недостаточностью, которые могут быть квалифицированы как расстройство аутистического спектра (PAC). В данной статье подробно рассмотрен клинический случай пациента с недостаточностью длинноцепочечной 3-гидроксицил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, обусловленной мутацией в гене *HADHA* в гомозиготном состоянии. Пациенту были проведены инструментальные (ЭЭГ) и лабораторные исследования (нейрохимические, биохимические и иммунологические маркеры) и консультирование/осмотр узких специалистов (педиатр, невролог, клинический психолог, психиатрическое обследование). По результатам комплексного обследования и клинического наблюдения возможно предположить наличие у больного коморбидного либо обусловленного наследственным нарушением митохондриального бета-окисления жирных кислот расстройства аутистического спектра или шизофрении с началом в детском возрасте.

**Ключевые слова:** дефицит длинноцепочечной 3-гидроксицил-КоА-дегидрогеназы, мутация в гене *HADHA*, расстройство аутистического спектра, шизофрении с манифестом в детском возрасте.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Дефицит длинноцепочечной 3-гидроксицил-КоА-дегидрогеназы (LCHADD) является врожденным наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся нарушением метаболизма жирных кислот и способности последовательно метаболизировать длинноцепочечные жирные кислоты до ацетил-КоА-молекул путем митохондриального бета-окисления. Показано, что пациенты с дефицитом LCHADD имеют специфический когнитивный паттерн в виде интеллектуальной недостаточности и специфических аутистических нарушений или нормального уровня IQ с низкими показателями слуховой вербальной памяти, адаптивных и исполнительных функций. Кроме того, у них чаще, чем в нормальной популяции, встречается избыточный вес/ожирение. Корреляции между генотипом и фенотипом указывают на связь между гомозиготностью и более тяжелым поражением сердца у пациентов с LCHADD [1, 2, 3, 4].

Дефицит LCHADD – редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание с предполагаемой частотой 1:60 000, наиболее распространенное в Польше, Чехии, Нидерландах, Швеции [1, 2, 3, 4, 5, 6]. По данным Союза педиатров России, частота заболевания составляет 1:250 000-1:750 000 новорожденных [7]. Эта орфанская патология приводит к недостаточному производству энергии и накоплению промежуточных продуктов окисления жирных кислот и, как следствие, к полиорганной дисфункции различной степени тяжести. Фермент 3-гидроксицил-КоА-дегидрогеназа входит в состав митохондриального трифункционального белка (МТР) и катализирует третью из четырех реакций митохондриального бета-окисления, проявляя наибольшую специфичность к жирным кислотам с 12-16 атомами углерода [1, 2]. При наследственных дефектах окисления жирных кислот отмечаются высокие показатели смертности среди этого контингента пациентов [8].

Современные исследования указывают на задержку психического и речевого развития, нарушения моторики у больных этой когорты. Другими авторами не установлено существенного влияния на когнитивные или двигательные навыки, хотя некоторые дети могут быть подвержены речевым, социальным и поведенческим проблемам. Скрининг новорожденных на дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы выявил широкий диапазон генотипов и биохимических отклонений. У пациентов имеется значительный риск внезапной смерти в раннем детстве, у выживших – риск задержки развития и хронических соматических заболеваний. Адаптивное функционирование относительно сохранно, за исключением сниженных навыков повседневной жизни. Оценка результатов развития и нейропсихологических исходов с использованием стандартизованных методов раскрывает значение скрининга новорожденных, результатов лабораторных исследований и лечения для нейрокогнитивных исходов [9, 10, 11, 12, 13]. Однако в целом информация о нейропсихологическом развитии при дефиците LCHADD в клинических описаниях ограничена. Пациенты с тяжелой степенью недостаточности фермента характеризуются низкой выживаемостью, поражением сердца, легких, других важных органов и тяжелой ретинопатией. Более легкий фенотип болезни с лучшей выживаемостью характеризуется миопатией и/или невропатией и ретинопатией [14]. Нейросенсорные нарушения могут включать судорожные расстройства, когнитивный дефицит вплоть до умственной отсталости, нейропатию и ретинопатию средней и легкой степени [15]. Клинические исследования пациентов с дефицитом LCHADD преимущественно посвящены соматической и неврологической патологии, как наиболее тяжелой при этом заболевании, но не описывают возникающие психические нарушения у этого контингента больных, однако наличие психопатологических расстройств различного регистра и степени тяжести подтверждается рядом авторов [1, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. В единичных исследованиях указывается на расстройства аутистического спектра, когнитивный дефицит, нарушения интеллекта и вербально-слуховой памяти, наличие эпилептиформной активности [1, 14, 15]. В исследовании авторов из Швеции [1] (n=8, от 6 лет до 21 года) проведено определение уровня интеллекта, визуальной и вербальной памяти; у пациентов диагностированы РАС (n=3), умственная отсталость, эпилепсия (n=2). Общий уровень интеллекта по тесту Векселя варьировался от 46 до 112 баллов (среднее значение 82, медиана 88). В первой группе показатели интеллекта находились в пределах нормы, во второй группе наблюдались более выраженные когнитивные нарушения и показатели интеллекта

ниже нормативных. Визуально-пространственная рабочая память у большинства пациентов была в пределах нормы, но имелся дефицит вербальной/слуховой рабочей памяти, что объясняет трудности с изучением нового слухового материала (нового языка). Дефицит рабочей памяти связан с исполнительной дисфункцией, которая оценивалась с помощью стандартной шкалы BRIEF. Анкеты, заполненные родителями, подтвердили наличие проблем в областях рабочей памяти, гибкости и планирования не у всех пациентов. Нарушения исполнительных функций могут отражать неспособность к самостоятельному уходу за собой. Наблюдались выраженные интеллектуальные нарушения (n=3), значительные трудности в общении и социальном развитии, что являлось основанием для установления диагноза аутизма (РАС). Исходя из этого, психиатрические нарушения у пациентов с дефицитом длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы чаще расцениваются клиницистами как аутизм, чем умственная отсталость или шизофрения.

Причины специфической уязвимости исполнительных функций, слуховой рабочей памяти и высокой распространённости РАС в этой группе авторам выявить не удалось. По данным исследования [1], механизмы, которые обсуждались при развитии ретинопатии и других осложнений, связанных с дефицитом LCHADD, могут лежать в основе нарушения когнитивных функций. Докозагексаеновая кислота является самой распространенной омега-3 жирной кислотой в мембранных фосфолипидах сетчатки и сером веществе головного мозга [16, 17, 18], участвует в нейрогенезе, формировании памяти и нейронной сигнализации и играет важную роль в развитии зрения [17, 18]. В развивающемся мозге животных снижение уровня докозагексаеновой кислоты вызывает дефицит нейрогенеза, метаболизма нейротрансмиттеров, ухудшение обучения и зрительной функции [21]. С биохимической точки зрения, дефицит энергии, нарушение метаболизма жирных кислот и продукты их окисления, недостаток докозагексаеновой кислоты [22, 23] оказывают негативное влияние на развивающийся мозг и синтез липидов миелина, что приводит к задержке психоречевого развития у больных и формированию РАС. Метabolические нарушения, наблюдаемые при снижении уровня докозагексаеновой кислоты и дефиците энергии, приводят к митохондриальной дисфункции и могут вызывать развитие нейровоспалительных реакций. Накопление токсичных метаболитов активирует микроглию и усиливает воспалительный ответ в астроцитах и олигодендроцитах, способствуя как повреждению и гибели нейронов, так и прогрессированию нейродегенеративных изменений [24].

Нейровоспаление ассоциировано с развитием системного воспаления в кровяном русле. Длительно текущий воспалительный процесс может сопровождаться нарушением целостности гемато-энцефалического барьера и запуском аутоиммунных реакций к белкам нервной ткани, что на клиническом уровне проявляется нарушением когнитивных функций и поведения [25]. Из биохимических нарушений у всех пациентов обнаружены лактат-ацидоз и высокая активность креатинфосфокиназы. В старшем возрасте у пациентов могут появиться приступы мышечных болей и миоглобинурии. У некоторых пациентов с поздней манифестацией развивается клиническая форма заболевания, сходная с мышечной формой проявления дефекта фермента карнитин-ацилкарнитиновой транслоказы. Эта форма манифестирует обычно на втором-третьем десятилетии жизни (но может появиться и раньше), проявляется непереносимостью физических нагрузок, миалгией, миоглобинурией, подъёмом креатинфосфокиназы в ответ на физическое переутомление и голод. Поражение печени является одной из наиболее характерных черт и представлено гепатомегалией, синдромом цитолиза, в редких случаях – острой холестатической желтухой и печеночной недостаточностью с массивным тотальным некрозом печени [27, 28, 29]. Таким образом, дефицит длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы вызывает нарушения различной степени тяжести в жизненно важных органах и системах на макро- и микроуровне, а также ряд психопатологических расстройств с когнитивным дефицитом, которые могут быть квалифицированы как РАС.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексное обследование пациента с недостаточностью длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, обусловленной мутацией в гене *HADHA* в гомозиготном состоянии, описание клинического случая с квалификацией имеющихся психопатологических расстройств и выявление возможных биологических маркеров, характерных для расстройств шизофренического спектра либо РАС.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В комплексном обследовании пациента использовались клинико-психопатологический, нейрофизиологический (ЭЭГ с компьютерной обработкой, спектральным анализом и топографическим картированием) методы, консультирование профильных специалистов (офтальмолога, невролога, педиатра, клинического психолога). Определялись иммунобиологические маркеры (активность воспалительных маркеров ЛЭ и а1-ПИ установлены спектрофотометрическим методом, уровень аутоантител к S-100b и ОБМ – иммуноферментным анализом).

Нейрохимическое исследование включало определение активности тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов глутаматного метаболизма, энергетического метаболизма и глутатионового антиоксидантного метаболизма, в общей сложности 9 биохимических показателей. Активность ферментов определяли с помощью спектрофотометрических кинетических методов на планшетном спектрофотометре xMark (Bio-Rad, США). Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica (Statsoft 10), модулей непараметрического анализа с кластеризацией.

Законные представители пациента подписали информированное согласие на исследование и использование в терапии препаратов off-label в соответствии с результатами заключения консилиума (заведующий отделом психиатрии детского возраста, заведующий отделением, лечащий врач) о назначении препаратов, не входящих в список клинических рекомендаций для данной нозологии или имеющих возрастное ограничение применения у пациентов (старше 18 лет в инструкции). Исследование проводилось с соблюдением защиты персональных данных пациента.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной М., 14 лет впервые поступил в детское отделение ФГБНУ НЦПЗ с жалобами на возбудимость, раздражительность, протестность, негативизм, отказ от учебы, невыполнение гигиенических мероприятий. Ранее диагностирована задержка психического развития, обучается по адаптированной программе начального общего образования (вариант 7.2), испытывает трудности в обучении. Помимо того, характерны бездеятельность и отсутствие интересов, множественные навязчивые ритуалы (прыжки, кружения, выполнение различных движений многократно, оказывает давление на мать и бабку), тики в лицевой мускулатуре (частые моргания, шурится и морщит нос), нелепые поступки (рвет бумагу), дурашливость, беспричинный смех. Наследственность отягощена, дед по линии отца наблюдался психиатром, принимал анксиолитики. Подробности не известны.

### Данные анамнеза из медицинской документации и со слов матери

Родился от первой беременности, протекавшей тяжело (у матери токсикоз беременных, угроза выкидыша в I и II триместрах). На 6-м месяце мать была госпитализирована для сохранения беременности. Роды на 24-28-й неделе (7 месяцев), стремительные. Родился массой 1900 граммов, ростом 47 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Не закричал. В связи с недоношенностью 5 дней находился в ковчезе, затем был переведен в отделение патологии новорожденных. К груди приложен на 10-й день. Грудь взял. Был выписан из роддома на 14-й день.

Первые 2 месяца жизни мать не отмечала специфических особенностей у ребенка. К 7-му месяцу заметила, что ребенок не держит голову, не переворачивается. На 7-м месяце жизни внезапно впал в состояние комы со снижением уровня глюкозы крови. Был экстренно госпитализирован в Морозовскую ДГКБ, диагноз не был установлен. Повторно госпитализировался в Морозовскую ДГКБ спустя месяц с аналогичной симптоматикой, был полностью обследован. Выявлено редкое орфанное генетическое заболевание по данным tandemной масс-спектрометрии: E71.3 Наследственное нарушение обмена веществ из группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот – недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, обусловленная мутацией в гене *HADHA* в гомозиготном состоянии.

Осложнения основного заболевания: пигментная дистофия сетчатки. Сопутствующие заболевания: E66.9 Ожирение I степени (SDS ИМТ 2,1). Проходил ежегодное обследование и коррекцию терапии в медицинском центре (Хайдельберг, Германия). Находился на специализированной диете с ограничением длинноцепочечных жиров, приемом короткоцепочечных заменителей липидов.

В возрасте 1 год начались абсансы/замирания, была диагностирована эпилепсия (G40.8 Симптоматическая эпилепсия). Находился на противоэпилептической терапии леветирацетамом (кеppра) и топираматом.

В раннем детстве не смотрел в глаза, не показывал пальцем, речь сформировалась к 4 годам (до 2020 г. отмечалось общее недоразвитие речи 3-го уровня). Обнаруживалась избирательность в питании, стереотипное поведение. Посещал детский сад, играл преимущественно в одиночестве. Отставал в психическом развитии от сверстников. До настоящего времени читает плохо. С 7 лет, после того как начал посещать школу, появились, периодически сменяя друг друга, навязчивые действия: манипулирование выключателем света, бумагой, гримасы. Дублировал 1-й класс по причине плохой успеваемости. Друзья и интересы, характерные для детей его возраста, отсутствовали.

17 августа 2016 г. заболел остро с повышением до субфебрильной температуры, на фоне чего отмечалась однократная рвота, судорожный приступ в виде «обмякания» и подергивания конечностей. Госпитализирован в экстренном порядке в инфекционно-боксированное отделение Морозовской ДГКБ. На основании анамнестических сведений, клинического наблюдения и данных лабораторных исследований установлен сопутствующий диагноз: Дискинезия желудочно-кишечного тракта. Консультирован генетиком (23.08.2016 г.), диагноз: Метаболический криз у ребенка с недо-

статочностью длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот на фоне течения инфекционного процесса. В дальнейшем неоднократно госпитализировался в отделение наследственных нарушений обмена веществ с целью обследования в плановом порядке. Консультировался в НПЦ психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ Москвы в 2020 г., поставлен диагноз: F06.828 Другие непсихотические расстройства в связи со смешанными заболеваниями. Основной синдром заключительного диагноза: психоорганический синдром. Сопутствующий синдром заключительного диагноза: недоразвитие речи 3-го уровня, дизартрия. Сопутствующее психическое заболевание: F84.8 Другие общие расстройства развития. Сопутствующее неврологическое заболевание: G40.1 Локализованная (фокальная/парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с приступами парциальными припадками. Интеллект при обследовании соответствовал 84 баллам (уровень низкой нормы) по тесту Векслера.

Подвергался насмешкам со стороны одноклассников, боялся ходить в школу, прошел психолого-педагогическую комиссию по месту жительства на индивидуальное обучение по облегченной коррекционной программе 7.2 для обучающихся с задержкой психического развития. Неоднократно консультировался у психиатров в частных клиниках. Из психотропных препаратов принимал флуоксамин, галоперидол, золоф, рисперидон, тиаприд без заметного эффекта.

По данным осмотра врачом-психиатром в 2020 г.: доступен контакту, ориентирован правильно во времени, месте, ситуации. Одет в яркий спортивный костюм, на лице повязка, на пальце массивный перстень. Речь бедная, с трудом формулирует мысли, отвечает на вопросы в основном однозначно, часто отвечает «не знаю». В целом может поддерживать диалог по существу, но утомляется и тяготится общением. Мышление: доступны операции исключения, обобщения, логические операции выполняет с трудом. Слуховая память: невысокая норма (по методике Лурии на запоминание 10 слов воспроизвел 6 из 10). Психотическая симптоматика не выявляется, обманы восприятия отрицают, бредовых идей не высказывает. Настроение слегка приподнято, себя характеризует веселым и жизнерадостным. Не смог объяснить характер своих стереотипных действий, сначала утверждал, что делает «просто так, случайно», потом сказал, что «нарочно». Суждения поверхностные, легко-весные, инфантильные. Невнимателен, моторно гиперактивен. Критика к своему состоянию снижена. Планов на будущее не строит. Постоянно получал топамакс (топирамат) до 75 мг/сут, кеppру (леветирацетам) до 1000 мг/сут.

Клиническая ремиссия по эпилепсии с марта 2023 г. Находился на специализированной диете с ограничением длинноцепочечных жирных кислот с момента выявления орфанного заболевания. В июне 2024 г. (13 лет) обследован с помощью МРТ, установлены признаки супратенториальных участков и очагов глиоза, расширенных периваскулярных пространств в обоих полушариях, наиболее выраженных в левой лобно-теменной области, вероятно постгипоксического генеза.

Психическое состояние постепенно ухудшалось с 2020 г., за последние 2 года стал пассивным, прогрессивно нарастал волевой дефицит с отказом от повседневных гигиенических мероприятий, работы по дому, учебы. В связи с расстройством развития школьных навыков усилились сложности в восприятии и обработке учебного материала, снижалась успеваемость, не усваивал материал коррекционной программы 7.2. Не мог сосредоточиться, выделить главное. Имея ограниченный словарный запас, с трудом выражал мысли, увязал в подробностях, перескакивал на другие темы, резонерствовал. Не выдерживал длительные уроки, быстро уставал и истощался, был рассеян и не мог сосредоточиться. Тяготился необходимостью посещать школу. Вместе с тем преобладал дурашливый фон настроения, был инфантильным, чудаковатым. Дома вел себя протестно, негативно, ссорился с матерью и бабкой, в окружении близких терял контроль, устраивал истерики, с которыми они не могли совладать. Совершал множество навязчивых движений, ритуалов: рвал бумагу, включал и выключал свет, открывал и закрывал крышку унитаза, определенным образом спускался и поднимался по лестнице, требовал его сопровождать. Совершал прыжки и кружения, на улице делал шаги назад, дома сам не мог выйти из ванной, просил мать его оттуда «выгнать». Отмечались множественные тики и гримасы (шуркал глаза, скалился), эпизодически выкрикивал. Большую часть времени проводил с бабкой, не слушался, проявлял неконтролируемую агрессию, отказывался выполнять простые просьбы, часто говорил тихо и невнятно, комментировал действия свои и окружающих, разговаривал сам с собой вслух. Зачастую издевался над бабкой, оскорблял, не к месту смеялся. Был холодным и эмоционально жестоким по отношению к матери и бабке. Увлекался видеограмми на тематику монстров и мультфильмами в стиле аниме, рисовал похожие картины, в основном черного цвета. Часто затачивал карандаши, мыл руки, определенным образом брал и клал бумагу на место, мог несколько раз положить на пол, затем снова взять и переложить на полку. После очередной консультации у психиатра в частном порядке матери было рекомендовано госпитализировать ребенка в ФГБНУ НЦПЗ.

### Психический статус актуального состояния

Выглядит соответственно возрасту, повышенного питания. В отделение поступил с протестом, отказом подчиняться, не хотел оставаться, высказывал недовольство. Растрошен, тревожен, ходит из стороны в сторону, разговаривает сам с собой. Мимика однообразная, часто улыбается в неуместной ситуации, глазной контакт мимолетный. Смотрит в основном в пол, перебирает пальцами. Отмечаются тики лица, гримасы (скалится, шуркается, прижимает руку к глазу), эпизодически импульсивно выкрикивает. Компульсивно грызет ногти. В беседе не заинтересован, дает формальные ответы, смотрит по сторонам. На вопросы отвечает не по существу, начинает вдаваться в мелочи, теряет нить беседы. С трудом понимает суть вопроса, часто содержание ответа не соответствует контексту беседы с врачом. На вопрос о причине госпитализации ответил, что был рассержен и злился, причину агрессии и вспышек гнева указать не может. При обсуждении неадекватного поведения начал перечислять события предыдущего дня, путался в датах и событиях, не мог вспомнить конкретно, что и когда происходило. Не может выделить главное, ссылаясь на «туман в голове». Не до конца доступен контакту, замкнут, отстранен. Часто отвечает «не знаю», уклоняясь от ответа на неприятные вопросы, молчит или отвечает «не хочу об этом говорить». Отмечаются нарушения мышления в виде обрывов, наплывов, соскальзываний, разноплановости, не может сосредоточиться. Проживая преимущественно с бабкой, постоянно конфликтует с ней по поводу учебы, требований соблюдать личную гигиену («надоела со своей расческой, и без того волос мало»). Совершает навязчивые движения, ритуалы. Против воли считает ступени в подъезде, требует идти рядом с ним по лестнице, иногда кружится, прыгает, рвет бумагу, открывает/закрывает крышку унитаза, включает/выключает свет. Невнятно бормочет, часто комментирует свои действия или действия медперсонала (например, буфетчицы, разогревающей обед: «чего она трогает мой борщ, зачем прицепилась к борщу, хватит уже его мешать»). Легко раздражается на шум в отделении, даже на обыденные звуки, говорит, что это его «доканывает». С другими детьми контакт избирательный, в основном слушает, сам говорит мало. С персоналом контакт формальный. Внимание неорганизованно, невнимателен, импульсивен, быстро устает, истощается. Удерживаться за каким-либо занятием не продолжительное время, затем теряет интерес. В классе занимается («чуть-чуть получилось», «выполнил два примера»), задания понимает плохо. Мотивация к учебе отсутствует, занятия посещать не желает. Познавательная активность низкая, избирательная. Сон и аппетит достаточные.

За время лечения выровнялся фон настроения, нивелировались агрессия к близким и беспринципная раздражительность, стал более покладистым, не предъявляет излишних требований, в домашних отпусках был послушен, не доставлял хлопот матери и бабке. Вместе с тем сохраняются навязчивые движения, ритуалы, в основном совершают их дома, во время отпуска, в отделении интенсивность навязчивых действий снизилась. Дотрагивается до дверных ручек, постукивает по поверхностям, совершает шаги вперед-назад, подпрыгивает. Может несколько раз взять и положить вещь. Сохраняются трудности в обучении, плохо понимает задания, быстро утомляется, становится невнимательным. Мотивация к учебе снижена, требуется дополнительное побуждение со стороны педагогов. С учебной программой справляется с трудом. Аппетит достаточный, придерживается диеты. Ночной сон без нарушений. Соматическое состояние стабильное, удовлетворительное.

#### Результаты обследований

Заключение офтальмолога: ОУ без патологии.

Заключение педиатра: на момент осмотра данных за острую соматическую патологию нет. Физическое развитие среднее, избыточная масса тела. Наследственное нарушение обмена веществ из группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот – недостаточность трифункционального белка. Симптоматическая эпилепсия, ремиссия с марта 2023 г.

Данные ЭЭГ с компьютерной обработкой, спектральным анализом и топографическим картированием: регистрируется регулярный альфа-ритм частотой 9 Гц (редко 8 Гц), амплитудой 50-70 мкВ, наиболее представленный по затылочно-теменным отведениям. По центральным отведениям в виде фрагментов отмечается мю-ритм частотой 9 Гц амплитудой до 30 мкВ. Уровень бета-активности не повышен. Медленноволновая активность дельта-диапазона представлена в виде отдельных колебаний и групп волн в несколько повышенном количестве диффузно, особенно в центрально-лобно-височных отведениях правого полушария. Уровень тета-активности не повышен. На этом фоне отмечается билатерально-синхронные выбросы дельта- и тета-волн амплитудой, не превышающей основной фон. Наблюдаются редкие унилатеральные выбросы дельта-волн амплитудой до 40-50 мкВ в передне-средне-височных отведениях правого полушария. Реакция активации выражена отчетливо. Прерывистая электрическая активность не сопровождалась усвоением ритма. Однократно отмечались бисинхронные вспышки заостренных тета-волн амплитудой до 100-110 мкВ в центрально-лобно-височных отведениях. ГВ-проба значимых изменений не вызывала. Сравнение данных ЭЭГ

картирования с усредненными значениями возрастной нормы выявляет увеличение относительной спектральной плотности дельта-активности диффузно, преимущественно в центральных отведениях, правом затылочном отведении и височно-лобных отведениях правого полушария. Заключение: основной ритм по частотным характеристикам ниже нормы на 1-2 Гц. Отмечаются умеренные диффузные изменения в виде повышения уровня медленноволновой активности с акцентом по центрально-лобно-височным отведениям правого полушария (вероятно, резидуальный компонент). Эп-активности не выявлено.

Заключение невролога: рассеянная неврологическая микросимптоматика резидуального характера. Эпилепсия симптоматическая, клиническая ремиссия с марта 2023 г. Головные боли напряженные.

Заключение патопсихологического обследования: доминируют симптомы когнитивного дефицита у подростка с психическим инфантилизмом, когнитивным своеобразием, мотивационно-волевыми нарушениями, определяющимися по шизоидному типу.

Результаты иммунохимического и биохимического обследования. Проведена попытка классификации полученных результатов обследуемого пациента (M-patient) по 9 биохимическим параметрам. Панель исследуемых маркеров включала в себя: ГРЭр-1/белок – эритроцитарная глутатион-редуктаза, удельная активность в расчете на концентрацию белка; ГСТЭр-1/белок – эритроцитарная глутатион-S-трансфераза, удельная активность; ГПЭр-1/белок – эритроцитарная глутатионпероксидаза, удельная активность; ЦОтр-1 – тромбоцитарная цитохром c-оксидаза; ГДГтр-1 – тромбоцитарная глутаматдегидрогеназа; ГРтр-1 – тромбоцитарная глутатионредуктаза; ГСТтр-1 – тромбоцитарная глутатион-S-трансфераза; КФК тр-1 – тромбоцитарная креатинфосфоркиназа; СОДтр-1 – тромбоцитарная супероксиддисмутаза.

Активность ферментов измерялась в одной точке в начале лечения. Проведено сравнение обследуемого M-patient с пациентами детского возраста с расстройствами шизофренического спектра (F20.x, F21.x, n=19) и с больными РАС (F84.02, F84.11, n=19), ранее проходившими лечение в детском отделении ФГБНУ НЦПЗ, по нейрохимическим и биохимическим показателям.

В таблице 1 приведены значения описательной статистики для группы пациентов с шизотипическим расстройством и обследуемого пациента. В таблице 2 показаны значения описательной статистики для группы сравнения и обследуемого пациента. Полученные результаты для обследуемого пациента в таблицах 1 и 2 выделены жирным шрифтом.

**Таблица 1. Данные нейрохимического и биохимического исследований у обследуемого пациента M-patient и пациентов группы сравнения с расстройствами шизофренического спектра (F20.x, F21.x, n=19)**

Показатель	Фермент								
	ГРЭр-1/белок	ГСТЭр-1/белок	ГПЭр-1/белок	ЦОтр-1	ГДГтр-1	ГРтр-1	ГСТтр-1	КФК тр-1	СОДтр-1
M-patient	<b>1,15↓</b>	<b>3,07↑</b>	<b>~7,59</b>	<b>~3,11</b>	<b>4,71↑</b>	<b>~8,49</b>	<b>12,56↓</b>	<b>6,91↓</b>	<b>104,25↓</b>
Медиана (n=1-19)	1,65	1,78	7,83	2,69	3,44	9,08	17,19	9,96	263,45
Минимум (n=1-19)	1,15	0,91	3,61	1,82	2,12	3,95	9,15	2,92	65,34
Максимум (n=1-19)	2,7	4,9	12,08	4,83	6,64	14,33	26,69	33,26	640,63
25-й процентиль (n=1-19)	1,25	1,3	6,68	2,01	2,54	6,93	15,10	8,05	200,60
75-й процентиль (n=1-19)	1,87	2,49	8,22	4,29	4,27	10,08	19,21	10,71	346,57

Примечание. В таблицах 1 и 2 даны обозначения: ↓ – значение параметра у пациента M-patient ниже 25%-квартиля диапазона соответствующей группы сравнения, ↑ – значение параметра у пациента M-patient выше 75%-квартиля диапазона соответствующей группы сравнения, ~ – значение параметра у пациента M-patient находится в диапазоне 25-75% относительно диапазона группы сравнения.

**Таблица 2. Данные нейрохимического и биохимического исследований у обследуемого пациента M-patient и пациентов группы сравнения с РАС (F84.02, F84.11, n=19)**

Фермент	Медиана	Минимум	Максимум	25-й процентиль	75-й процентиль
ГРЭр-1/белок	<b>1,88-3,07↑</b>	0,86	3,43	1,67	2,67
ГСТЭр-1/белок	<b>1,49-1,15↓</b>	1,08	2,27	1,33	1,81
ГПЭр-1/белок	<b>6,82-~7,59</b>	4,12	16,19	6,05	8,74
ЦОтр-1	<b>3,60-~3,11</b>	1,86	8,77	2,31	4,72
ГДГтр-1	<b>3,12-~4,71</b>	1,59	6,86	2,57	5,51
ГРтр-1	<b>9,18-~8,49</b>	3,56	12,04	7,48	10,29
ГСТтр-1	<b>15,28-12,56↓</b>	5,98	26,49	13,19	17,18
КФК тр-1	<b>6,19-~6,91</b>	1,90	25,99	3,57	10,08
СОДтр-1	<b>226,47-104,25↓</b>	88,08	541,0	163,35	349,0

В соответствии с полученными данными при сравнении показателей обследуемого пациента M-patient с таковыми в группе сравнения пациентов с расстройствами шизофренического спектра установлено, что уровни ЦО, ГПЭр, КФКтр находятся в диапазоне 25-75% относительно диапазона группы сравнения, остальные показатели выходят за рамки диапазона, что является значимым отличием по исследуемым маркерам.

При сравнении показателей обследуемого нами пациента M-patient с таковыми в группе пациентов с РАС уровня 5 ферментов из 9 исследуемых (ЦО, ГПЭр, ГРтр, ГДГ, КФКтр) находятся в диапазоне 25-75% диапазона группы РАС. Остальные выходят показатели за рамки диапазона, что можно расценить как наиболее близкий вариант панорамы/вариаций значений маркеров пациента к панораме у больных РАС (табл. 3).

**Таблица 3. Панорама панели маркеров обследуемого пациента M-patient и пациентов групп сравнений в соответствии с диагнозами**

Показатель	Ферменты								
	ГРЭр-1/белок	ГСТЭр-1/белок	ГПЭр-1/белок	ЦОтр-1	ГДГтр-1	ГРтр-1	ГСТтр-1	КФК тр-1	СОДтр-1
M-patient	↓	↑	~	~	~	~	↓	~	↓
Пациенты с РАС	↓	↑	~	~	~	~	↓	~	↓
Пациенты с шизофренией	↑	↓	~	~	↑	↓	↑	~	↑

Таким образом, при осуществлении детального анализа панели, измеряющей 9 биохимических параметров, у пациента M-patient обнаружено меньше отличий в панораме маркеров с больными РАС по сравнению с пациентами с расстройствами шизофренического спектра.

В процессе кластеризации показателей группы, сформированной из 19 пациентов с РАС и пациента M-patient (2 кластера по 9 биохимическим параметрам), пациент включался в кластер К1, состоящий из 14 пациентов с наиболее тяжелым течением РАС.

Наиболее близкими по результатам кластеризации к обследуемому пациенту M-patient оказались больные с атипичным аутизмом с олигофреноподобным дефектом, неблагоприятным прогнозом и психофармакологической резистентностью. При кластеризации пациента M-patient с группой сравнения больных с расстройствами шизофренического спектра по основным маркерам (ЦО и ГДГ) обследуемый пациент входил в разные кластеры по обоим маркерам, что, по сути, делает его «выпадающим» из общей когорты таких больных.

Необходимо отметить, что приведенная нами панель из 9 исследуемых биохимических показателей ранее не использовалась в диагностическом качестве для подтверждения психиатрического диагноза, диапазоны значений этих показателей для детей с нормотипичным развитием не определялись. Исследуемые показатели измерялись только с целью определения их прогностической значимости – оценки терапевтического ответа на антипсихотическую фармакотерапию и её эффективность у детей с расстройствами шизофренического спектра. Следовательно, данные, полученные в этом исследовании, не могут рассматриваться как диагностические критерии.

В литературных источниках изложены результаты иммунологического обследования [26]: активность лейкоцитарной эластазы – 220 нмоль/(мин $\times$ мл), а1-ПИ – 42,2 ИЕ/мл, уровень аутоантител к белку S100B и основному белку миелина – 1,25 и 1,2 ед. опт. пл. Данный иммунный профиль соответствует высокому уровню активации иммунной системы со снижением функциональной активности нейтрофилов и наличием выраженного аутоиммунного компонента к белкам нервной ткани [24, 25, 26]. Наличие такого профиля отражает патологический процесс, ассоциированный с развитием вторичных метаболических нарушений, что определяет дальнейшее неблагоприятное течение заболевания.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из данных анамнеза, можно отметить, что развитие ребенка протекало со стигмами расстройств аутистического спектра на фоне орфанного генетического заболевания и органического поражения ЦНС перинатального генеза с симптоматической фокальной (парциальной) эпилепсией, что подтверждается обследованием в НПЦ психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ в 2020 г., где был установлен заключительный диагноз: F06.828 Другие непсихотические расстройства в связи со смешанными заболеваниями, психоорганический синдром. Сопутствующее психическое заболевание: F84.8 Другие общие расстройства развития. Сопутствующее соматическое заболевание: G40.1 Локализованная (фокальная/парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками. В младенческом возрасте у ребенка отсутствовали зрительный контакт и указательный жест, отмечалась общая задержка психического развития с когнитивным дефицитом и инфантилизмом. Речь сформировалась поздно, к 4 годам (до 2020 г. отмечалось недоразвитие речи 3-го уровня). Наблюдались характерная для детей с РАС избирательность в питании, стереотипное поведение. К 7 годам начала проявляться симптоматика обсессивно-компульсивного регистра, характерная для расстройств шизофренического спектра, а именно для неврозоподобного шизотипического расстройства либо шизофрении с началом в детском возрасте. Интеллект соответствовал нижней границе нормы – 84 балла по тесту Векслера. С момента выявления генетической и неврологической патологии находился на постоянном наблюдении специалистов, получал специализированную терапию (на момент госпитализации в ФГБНУ НЦПЗ получал леветирацетам (кеп-пра) 500 мг 2 раза в сутки, утром и вечером, topiramati 25 мг 2 раза в сутки, утром и вечером), питался по строго регламентированной диете (приём пищи по часам: 9 ч. – завтрак, 12 мл ликвиджена, 12 ч. – обед, 12 мл ликвиджена, 16 ч. – полдник, 12 мл ликвиджена, 20 ч. – ужин, 12 мл ликвиджена, 3 ч. – ночной прием кисель, 12 мл ликвиджена, 2 мерных ложки мальтодекстрина).

После установления психиатрического диагноза продолжал наблюдать у врачей-психиатров, принимал различные схемы терапии с комбинацией нейролептиков и антидепрессантов (флуоксамин, галоперидол, золофт, рисперидон, тиаприд), без выраженного эффекта, что свидетельствует о тяжести текущего сопутствующего эндогенного процесса и резистентности больного к психофармакотерапии. В июне 2024 г. на МРТ были обнаружены органические изменения в ткани головного мозга, выявлены признаки супратенториальных участков и очагов глиоза, расширенных периваскулярных пространств в обоих полушариях, наиболее выраженных в левой лобно-теменной области, вероятно постгипоксического генеза, возможно связанные с основным нарушением обмена веществ из группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот. Как следствие, отмечалось нарушение миелинизации нервных волокон и нарушение энергетического метаболизма с сосудистыми и гипоксическими изменениями и глиозом. В дальнейшем продолжали нарастать негативные расстройства, волевой и эмоциональный дефицит с прекращением/отказом от соблюдения норм личной гигиены, работы по дому, посещения школы, формированием когнитивного дефекта, непониманием учебного материала коррекционной программы 7.2.

Отмечались выраженные нарушения мышления, не мог выделить главное, с трудом выражал свои мысли, увязал в подробностях, перескакивал на другие темы, резонерствовал, даже после отдыха испытывал повышенную утомляемость и истощаемость, не выдерживал длительные уроки, быстро уставал, терял интерес к окружающим. Личностные черты отличались своеобразием, чудаковатостью, снижением потребности к социальным контактам. Нарастала психопатоподобная и гебефренная симптоматика, был дурашливым, говорил и совершил нелепости, проявлял протестность и агрессию в адрес близких. Указанные симптомы говорят прежде всего о злокачественном течении эндогенного процесса, шизофренического либо аутистического спектра. Несмотря на выраженные органические повреждения головного мозга, достаточно хорошо переносил терапию, однако с низкой её эффективностью – состояние без восстановления в динамике в процессе лечения. По результатам ЭЭГ отмечалось повышение уровня медленноволновой активности, что можно трактовать как резидуально-органический компонент и формирование олигофреноподобного дефекта на фоне эндогенного процесса. По данным нейрохимического и биохимического обследования отмечалось меньше отличий в панораме маркеров с больными РАС, нежели с пациентами с расстройствами шизофренического спектра, что соотносится с данными других авторов [1]. В результате детального анализа нейрохимических показателей с использованием статистических непараметрических критериев и кластеризации пациент по своим биохимическим параметрам оказался близок к пациентам с тяжелым течением РАС – атипичным аутизмом с олигофреноподобным дефектом, неблагоприятным прогнозом и психофармакологической резистентностью. Результаты иммунологического обследования сочетаются со всеми полученными данными исследований пациента и подтверждают наши предположения, свидетельствуя о наличии текущего патологического процесса тяжелой степени с выраженным аутоиммунным компонентом, по основным показателям сходным с таковым у пациентов с расстройствами аутистического спектра либо шизофренией с началом в детском возрасте, так как данные иммунологических маркеров позволяют говорить о тяжести и остроте состояния без четкой дифференциации по диагнозу.

В процессе лечения получал курс медикаментозной терапии: алиментазин до 7,5 мг/сут, с последующей заменой на хлорпромазин до 75 мг/сут, галоперидол до 2,1 мг/сут, палиперидин до 6 мг/сут, бипериден до 7 мг/сут, флуоксамин до 62,5 мг/сут.

Антидепрессант из группы СИОЗС (флуоксамин) и атипичный антипсихотик (палиперидин) были назначены off-label по заключению врачебного консилиума).

На момент выписки из стационара оставался некомплиантным, продуктивный контакт был затруднен выраженными нарушениями мышления с элементами соскальзывания, обрывами, застrevаниями, ответами не по существу. Сохранились навязчивые ритуалы, эмоциональное обеднение, гебефренная и психопатоподобная симптоматика – эпизодически не к месту глупо шутил и смеялся, конфликтовал с другими детьми, однако выраженная агрессия исчезла. Учитывая данные патопсихологического обследования, можно констатировать формирование олигофреноподобного дефекта. Установлены диагнозы: F06.828 Другие уточненные психические расстройства вследствие повреждения и дисфункции головного мозга и физической болезни, психопатоподобный, аффективный, кататоногебефренный, обсессивно-компульсивный синдромы, когнитивный дефицит; G40.1 Локализованная (фокальная/парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками (ремиссия с 2020 г.); E71.3 Наследственное нарушение обмена веществ из группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот – недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, обусловленная мутацией в гене *HADHA* в гомозиготном состоянии. Диагноз установлен на основании выраженных органических повреждений головного мозга на фоне орфанного генетического заболевания, однако это не объясняет характерной для эндогенных заболеваний психопатологической симптоматики с её прогредиентным злокачественным течением, что делает возможным предположить наличие коморбидного либо обусловленного наследственным нарушением митохондриального бета-окисления жирных кислот расстройства аутистического спектра или шизофрении с началом в детском возрасте.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно вышеизложенным результатам исследования, помимо указанного диагноза, наиболее оправданным было бы сохранение диагноза РАС (F84.8 Другие общие расстройства развития), который ранее был установлен в НПЦ психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ Москвы в качестве сопутствующего. Подводя итог, можно констатировать, что дефицит длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы легкой и средней степени тяжести протекает у детей с нарушением психического развития и симптоматикой, характерной для эндогенных заболеваний, таких как РАС либо шизофрения с началом в детском возрасте [1].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено по плановой теме ФГБНУ НЦПЗ «Биологические маркеры психических и нейродегенеративных заболеваний: фундаментальные и прикладные аспекты (номер госрегистрации 124020700032-9, уникальный номер научной темы FURU-2024-0016).

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование осуществлено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Исследование проведено на базе детского клинического отделения № 7 ФГБНУ НЦПЗ. Одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 926 от 27.03.2025).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Strandqvist A, Haglind CB, Zetterström RH, Nemeth A, von Döbeln U, Stenlid MH, Nordenström A. Neuropsychological development in patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *JIMD Rep.* 2016;28:75-84. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2015\\_505](https://doi.org/10.1007/8904_2015_505). Epub 2015 Nov 7. PMID: 26545880; PMCID: PMC5059195.
2. Prasun P, LoPiccolo MK, Ginevic I. Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase deficiency / trifunctional protein deficiency. 2022 Sep 1. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583531/>
3. Haglind CB, Stenlid MH, Ask S, Alm J, Nemeth A, Döbeln U, Nordenström A. Growth in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *JIMD Rep.* 2013;8:81-90. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2012\\_164](https://doi.org/10.1007/8904_2012_164). Epub 2012 Jul 6. PMID: 23430524; PMCID: PMC3565647.
4. Rücklová K, Hrubá E, Pavlíková M, Hanák P, Farolífi M, Chrastina P, Vlášková H, Kousal B, Smolka V, Foltenová H, Adam T, Friedecký D, Ješina P, Zeman J, Kožich V, Honzík T. Impact of newborn screening and early dietary management on clinical outcome of patients with long chain 3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency and medium chain acyl-coa dehydrogenase deficiency-a retrospective nationwide study. *Nutrients.* 2021 Aug 24;13(9):2925. <https://doi.org/10.3390/nu13092925>. PMID: 34578803; PMCID: PMC8469775.
5. Rajtar M. 'Small' data, isolated populations, and new categories of rare diseases in Finland and Poland. *Anthropol Med.* 2023 Mar;30(1):1-16. <https://doi.org/10.1080/13648470.2022.2152633>. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36760192.
6. Schwantje M, Fuchs SA, de Boer L, Bosch AM, Cuppen I, Dekkers E, Derkx TGJ, Ferdinandusse S, Ijlst L, Houtkooper RH, Maase R, van der Pol WL, de Vries MC, Verschoor-Puite RK, Wanders RJA, Williams M, Wijburg F, Visser G. Genetic, biochemical, and clinical spectrum of patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency identified after the introduction of newborn screening in the Netherlands. *J Inher Metab Dis.* 2022 Jul;45(4):804-818. <https://doi.org/10.1002/jimd.12502>.
7. Нарушения митохондриального β-окисления жирных кислот. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом России. М., 2021. 126 с. Mitochondrial β-oxidation disorders. Clinical guidelines. Approved by the Russian Ministry of Health. Moscow, 2021:126 (in Russian).
8. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, Jouvet P, Boutron M, Slama A, Vianey-Saban C, Bonnefont JP, Rabier D, Kamoun P, Brivet M. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inher Metab Dis.* 1999 Jun;22(4):488-502. <https://doi.org/10.1023/a:1005556207210>. PMID: 10407781.
9. Brown A, Crowe L, Andresen BS, Anderson V, Boneh A. Neurodevelopmental profiles of children with very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency diagnosed by newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014 Dec;113(4):278-82. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.10.005>. Epub 2014 Oct 12. PMID: 25456746.
10. Hsu HW, Zytkovicz TH, Comeau AM, Strauss AW, Marsden D, Shih VE, Grady GF, Eaton RB. Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. *Pediatrics.* 2008 May;121(5):e1108-14. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1993>. PMID: 18450854.
11. Iafolla AK, Thompson RJ Jr, Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr.* 1994 Mar;124(3):409-15. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70363-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70363-9). PMID: 8120710.
12. Joy P, Black C, Rocca A, Haas M, Wilcken B. Neuro-psychological functioning in children with medium chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency (MCADD): the impact of early diagnosis and screening on outcome. *Child Neuropsychol.* 2009 Jan;15(1):8-20. <https://doi.org/10.1080/09297040701864570>. PMID: 18608229.
13. Waisbren SE, Landau Y, Wilson J, Vockley J. Neuro-psychological outcomes in fatty acid oxidation disorders: 85 cases detected by newborn screening. *Dev Disabil Res Rev.* 2013;17(3):260-8. <https://doi.org/10.1002/ddrr.1119>. PMID: 23798014; PMCID: PMC4137760.
14. den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, Ijlst L, Heymans HS, Wijburg FA. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics.* 2002 Jan;109(1):99-104. <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.99>. PMID: 11773547.

15. Faulkner MS. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: a case example in developmental disabilities. *J Pediatr Nurs.* 1999 Dec;14(6):359-68. [https://doi.org/10.1016/S0882-5963\(99\)80065-7](https://doi.org/10.1016/S0882-5963(99)80065-7). PMID: 10638050.
16. Fliesler SJ, Anderson RE. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res.* 1983;22(2):79-131. [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(83\)90004-8](https://doi.org/10.1016/0163-7827(83)90004-8). PMID: 6348799.
17. Carver JD, Benford VJ, Han B, Cantor AB. The relationship between age and the fatty acid composition of cerebral cortex and erythrocytes in human subjects. *Brain Res Bull.* 2001 Sep 15;56(2):79-85. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00551-2](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00551-2). PMID: 11704343.
18. Svennerholm L. Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain. *J Lipid Res.* 1968 Sep;9(5):570-9. PMID: 4302302.
19. de Urquiza AM, Liu S, Sjöberg M, Zetterström RH, Griffiths W, Sjövall J, Perlmann T. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. *Science.* 2000 Dec 15;290(5499):2140-4. <https://doi.org/10.1126/science.290.5499.2140>. PMID: 11118147.
20. German OL, Monaco S, Agnolazza DL, Rotstein NP, Politi LE. Retinoid X receptor activation is essential for docosahexaenoic acid protection of retina photoreceptors. *J Lipid Res.* 2013 Aug;54(8):2236-2246. <https://doi.org/10.1194/jlr.M039040>. Epub 2013 May 30. PMID: 23723389; PMCID: PMC3708373.
21. Heaton AE, Meldrum SJ, Foster JK, Prescott SL, Simmer K. Does docosahexaenoic acid supplementation in term infants enhance neurocognitive functioning in infancy? *Front Hum Neurosci.* 2013 Nov 20;7:774. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00774>. PMID: 24312040; PMCID: PMC3834239.
22. Bakermans AJ, Geraedts TR, van Weeghel M, Denis S, João Ferraz M, Aerts JM, Aten J, Nicolay K, Houten SM, Prompers JJ. Fasting-induced myocardial lipid accumulation in long-chain acyl-CoA dehydrogenase knockout mice is accompanied by impaired left ventricular function. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011 Sep;4(5):558-65. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.963751>. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21737602.
23. Harding CO, Gillingham MB, van Calcar SC, Wolff JA, Verhoeve JN, Mills MD. Docosahexaenoic acid and retinal function in children with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1999 May;22(3):276-80. <https://doi.org/10.1023/a:1005502626406>. PMID: 10384386; PMCID: PMC2694039.
24. Tucci S. An altered sphingolipid profile as a risk factor for progressive neurodegeneration in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency (LCHADD). *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 27;23(13):7144. <https://doi.org/10.3390/ijms23137144>. PMID: 35806149; PMCID: PMC9266703.
25. Garmendia JV, De Sanctis CV, Das V, Annadurai N, Hajduch M, De Sanctis JB. Inflammation, autoimmunity and neurodegenerative diseases, therapeutics and beyond. *Curr Neuropharmacol.* 2024;22(6):1080-1109. <https://doi.org/10.2174/1570159X22666231017141636>. PMID: 37898823; PMCID: PMC10964103.
26. Клюшник Т.П., Андронова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Шушпанова О.В., Брусов О.С. Клинико-лабораторная диагностика расстройств аутистического спектра у детей. Лабораторная служба. 2016. Т. 5, № 2. С. 22-27. Klyushnik TP, Androsova LV, Simashkova NV, Zozulya SA, Otman IN, Shushpanova OV, Brusov OS. Clinical and laboratory diagnosis of autism spectrum disorders in children. Laboratory Service. 2016;5(2):22-27. <https://doi.org/10.17116/labs20165222-27> (in Russian).
27. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care.* 2020 Aug;26(7 Suppl):S147-S154. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.88480>. PMID: 32840329; PMCID: PMC9850137.
28. Ørnsgreen MC, Madsen KL, Preisler N, Andersen G, Vissing J, Laforêt P. Bezafibrate in skeletal muscle fatty acid oxidation disorders: a randomized clinical trial. *Neurology.* 2014 Feb 18;82(7):607-13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000118>. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24453079; PMCID: PMC3963421.
29. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, Das A, Haase C, Hennermann JB, Karall D, de Klerk H, Knerr I, Koch HG, Plecko B, Röschinger W, Schwab KO, Scheible D, Wijburg FA, Zschocke J, Mayatepek E, Wendel U. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Aug;32(4):488-97. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1125-9>. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19399638.

Поступила в редакцию 06.30.2025  
Утверждена к печати 08.12.2025

Шушпанова Ольга Владимировна, к.м.н., научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 8979-9700. ResearcherID S-3346-2016. ORCID iD 0000-0003-3484-3447.

Бокша Ирина Сергеевна, д.б.н., главный научный сотрудник, лаборатория нейрохимии Института биологической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 4098-4837. ResearcherID B-6644-2009. Scopus Author ID 6602547274. ORCID iD 0000-0003-1369-8658.

Зозуля Светлана Александровна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Author ID Scopus 57189596252. ORCID iD 0000-0001-5390-6007. AuthorID РИНЦ 355958. SPIN-код РИНЦ 2968-9538. s.ermakova@mail.ru

✉ Шушпанова Ольга Владимировна, sertraline@mail.ru

UDC 616.89-007.12-053.2:575.162:575.224.22

For citation: Shushpanova O.V., Boksha I.S., Zozulya S.A. Autism spectrum disorder in an adolescent with deficiency of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase of fatty acids caused by a mutation in the *HADHA* gene in a homozygous state (presentation of a clinical case). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2025; 4 (129): 105-116. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4\(129\)-105-116](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4(129)-105-116)

## **Autism spectrum disorder in an adolescent with deficiency of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase of fatty acids caused by a mutation in the *HADHA* gene in a homozygous state (presentation of a clinical case)**

**Shushpanova O.V., Boksha I.S., Zozulya S.A.**

*Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences  
Kashirskoe Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation*

### **ABSTRACT**

Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency is a congenital, inherited, autosomal recessive disorder of fatty acid metabolism characterized by impaired ability to sequentially metabolize long-chain fatty acids to acetyl-CoA molecules via mitochondrial beta-oxidation. Hypofunction of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase causes disturbances of varying severity in vital organs and systems at the macro- and microlevels, and leads to the development of mental disorders with cognitive impairment, which can be classified as autism spectrum disorder (ASD). This article describes in detail the clinical case of a patient with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency caused by a homozygous mutation in the *HADHA* gene. The patient underwent instrumental (EEG) and laboratory tests (neurochemical, biochemical, and immunological markers) and subspecialty consultations/examinations (pediatrician, neurologist, clinical psychologist, psychiatric examination). Based on the results of a comprehensive examination and clinical observation, it is possible to assume that the patient has a comorbid or hereditary disorder of mitochondrial beta-oxidation of fatty acids, an autism spectrum disorder, or schizophrenia with onset in childhood.

**Keywords:** long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency, mutation in the *HADHA* gene, autism spectrum disorder, childhood-onset schizophrenia.

Received June 06, 2025

Accepted December 08, 2025

Shushpanova Olga V., Cand. Sc. (Medicine), researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 8979-9700. ResearcherID S-3346-2016. ORCID iD 0000-0003-3484-3447.

Boksha Irina S., D. Sc. (Biology), chief researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 4098-4837. ResearcherID B-6644-2009. Author ID Scopus 6602547274. ORCID iD 0000-0003-1369-8658.

Zozulya Svetlana A., Cand. Sc. (Biology), lead research fellow, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. Author ID Scopus 57189596252. ORCID iD 0000-0001-5390-6007. AuthorID RSCI 355958. SPIN-code RSCI 2968-9538. s.ermakova@mail.ru

✉ Shushpanova Olga V., [sertraline@list.ru](mailto:sertraline@list.ru)