

span disorder / C. Peyrin, J. F. Démonet, M. A. N'Guyen-Morel et al. // Brain Lang. – 2011. – V. 118. – P. 128-138.
 29. Nicolson, R. I. Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis / R. I. Nicolson, A. J. Fawcett, P. Dean // Trends in Neurosciences. – 2001. – V. 24. – P. 508-511.
 30. Rae, C. Cerebellar morphology in developmental dyslexia / C. Rae, J. A. Harasty, T. E. Dzendrowskyj [et al.] // Neuropsychology. – 2002. – V. 40. – P. 1285-1292.

Сведения об авторах

Васильева Анна Зарифовна — магистрант кафедры клинической психологии, ФГАОУ ВО ЮУрГУ НИУ. Адрес для переписки: domchel.74@yandex.ru.
 Епанешникова Надежда Викторовна — ст. преподаватель кафедры клинической психологии, ФГАОУ ВО ЮУрГУ НИУ. Адрес для переписки: eraneshnikovanv@susu.ru.
 Пашков Антон Алексеевич — научный сотрудник кафедры клинической психологии, ФГАОУ ВО ЮУрГУ НИУ. Адрес для переписки: pashkovaa@susu.ru

АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ФАКТОРОВ РИСКА РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

УДК 616.89-02-084

О.Б. Есина, Л.Д. Литвина

Уральский государственный медицинский университет г. Екатеринбург, Российская Федерация

В статье обсуждаются наиболее перспективные, с точки зрения авторов, направления в исследовании факторов, которые влияют на развитие расстройств аутистического спектра (РАС). Рассматривается возможность взаимосвязи РАС и болезни Паркинсона, влияние сезонности на риск рождения детей с аутизмом, а также роль кишечной микрофлоры в развитии заболевания.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, болезнь Паркинсона, сезонность рождения детей с аутизмом, микрофлора.

CURRENT RESEARCH AREAS OF RISK FACTORS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER

O.B. Yesina, L.D. Litvina

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

The article discusses the most promising from the authors' point of view, the directions in the study of factors that affect the development of autism spectrum disorders (ASD). The possibility of the relationship between ASD and Parkinson's disease, the effect of seasonality on the risk of children with autism, as well as the role of the intestinal microflora in the development of the disease are considered.

Keywords: autism spectrum disorders, Parkinson's disease, seasonality of the birth of children with autism, microbiota.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) — это гетерогенная группа нарушений нейроразвития, включающих различные нозологические дефиниции, характеризующихся триадой нарушений социального взаимодействия, общения, стереотипного поведения [1]. По оценкам ВОЗ, один из 160 детей в мире страдает РАС [2]. Данные о распространенности аутизма в России пока недостаточно систематизированы [3]. Но считается, что оценка распространенности — 1% от всей детской популяции для России верна.

Цель работы

Комплексный анализ факторов риска РАС, направленные на выявление групп, угрожаемых по рождению детей с аутизмом, и профилактику развития данного заболевания.

Дискуссия

Несмотря на многочисленные исследования расстройств аутистического спектра, на сегодняшний день нет четко идентифицированных этиологии и патогенеза. На данный момент описано более 1000 генов, мутации в которых наблюдаются при расстройствах аутистического

спектра [4]. А специфика многих факторов окружающей среды, которые влияют на патогенез аутизма, — эпигенетически [5], остается неизвестной.

В рамках современной концепции здравоохранения — 4П медицины, а именно предиктивной и превентивной медицины — особенно актуальным становится изучение факторов риска развития заболеваний. Поэтому представляется необходимым совместное изучение генетических факторов и факторов окружающей среды при аутизме с целью выделения групп риска по рождению детей с РАС и профилактики развития данного заболевания.

Одно из ведущих мест среди факторов риска развития аутизма занимает наследственная предрасположенность. Выявлено более 200 генов-кандидатов и несколько сотен хромосомных аномалий (геномных перестроек) при аутизме [2]. Известно, что более 25 % случаев РАС может быть объяснено моногенными мутациями, фенотипические проявления которых часто включают аутизм. Самые известные из этих синдромов — синдром ломкой X-хромосомы, нейрофиброматоз, синдром Ретта и туберозный склероз [6].

Синдром ломкой X-хромосомы (FXS) яв-

ляется самой распространенной хромосомной аномалией, вызывающей расстройства аутистического спектра, диагностируется у 5-8 % детей с РАС и обычно характеризуется глубоким аутизмом со сниженным интеллектом, нарушениями социальной адаптации [5]. Причиной синдрома ломкой X хромосомы является мутация в гене FMR1. Данная мутация представляет собой экспансию тринуклеотидных повторов CGG (> 200), в результате чего запускается ряд эпигенетических механизмов, которые приводят к ингибированию транскрипции этого гена и нарушению экспрессии белка FMRP [7].

Состояние, при котором количество CGG-повторов превышает нормативные показатели (больше 55), но не достигает порогового значения (200), принято называть премутацией. Распространенность премутации очень высока и по различным оценкам составляет от 1:130 до 1:250 среди лиц женского пола, 1:280 до 1:810 среди лиц мужского пола [8]. Количество повторов при премутации является нестабильным, имеет тенденцию к увеличению в последующих поколениях, что и становится причиной появления полной мутации и развития картины синдрома FX. Чем больше количество повторов у женщины или у мужчины [4], тем выше риск его экспансии до состояния полной мутации в следующем поколении. И чаще всего признаки данных расстройств у членов семьи идентифицируются только после рождения мальчика с полной мутацией. Кроме того, данный синдром может оставаться не диагностированным до подросткового возраста. Все это свидетельствует о достаточно низком уровне диагностики синдрома FXS и премутации в РФ. В отсутствие полномасштабного популяционного генетического скрининга огромное значение приобретает точечная диагностика при наличии жалоб, характерных для состояния полной мутации или премутации [9]. Важно также отметить, что характерные для носителей премутации общие клинические признаки (нейродегенеративный синдром FXTAS, синдром первичной овариальной недостаточности — FXPOI и психоневрологические состояния — FXAND) [7] вряд ли могут активно использоваться в практическом здравоохранении в целях выделения групп риска рождения детей с аутизмом, так как проявляются в более позднем возрасте, а потому более перспективным является изучение симптоматики, выявляющейся в репродуктивном возрасте.

Подробнее остановимся на синдроме тремора и атаксии (FXTAS). Типичным для начала болезни являются изменения личности (тревожность, депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивные проявления) [7]. Также одним из самых ранних и доступных для диагностики симптомов является невропатия, которая обнаружена у 80 % людей с данным синдромом [7]. Кроме того, на ранних стадиях типичны онемение и невропатическая боль, обычно выявляются нарушение чувствительности к вибрации и аномальные глубокие сухожильные рефлексы [10]. В последующем развивается паркинсонизм

— двигательные симптомы, которые характеризуются умеренными признаками ригидности верхних конечностей, брадикинезией, атаксией походки в виде нарушений тандемной ходьбы, по мере прогрессирования — тремором. На поздних этапах проявляется тремор покоя [7, 10, 11].

У носителей паркинсонизма обычно наблюдается незначительное улучшение при приеме дофаминергических препаратов, что позволяет предположить, что основной механизм, вызывающий паркинсонизм, не такой, как при первичной болезни Паркинсона [11], тем не менее, существует ряд данных, свидетельствующих о генетической общности паркинсонизма и РАС:

1. В выборке пациентов с болезнью Паркинсона частота носительства промежуточной экспансии (число CGG-повторов варьировало от 39 до 43) составила 16,1 %. В результате чего наличие экспансии CGG-повторов в гене FMR1 выделяется как фактор риска развития БП в российской популяции [8]. Другое исследование признает FMR1 одной из исключительных генетических причин паркинсонизма с пресинаптической дофаминергической потерей и LBs [12].

2. До 40% всех семейных случаев раннего паркинсонизма связаны с повреждениями гена PARK2. И такие же изменения ДНК в области гена PARK2 обнаружены и у больных аутизмом [9].

3. Идентифицировано две мутации в гене G-белкового рецептора 37 (GPR37), локализованном на хромосоме 7q31-33, у пациентов с РАС [18]. GPR37 связан с переносчиком дофамина и регулирует поведенческие реакции на дофаминергические препараты. Таким образом, дофаминергические нейроны могут участвовать в патогенезе РАС [13].

Поскольку лабораторных исследований, позволяющих подтвердить диагноз БП, не существует [14], а синдром FXTAS может проявляться аналогичной клинической симптоматикой, то проблема возникает в дифференциальной диагностике. В случае если у бабушек или дедушек с болезнью Паркинсона появляется внук с РАС, то это позволяет предполагать наличие в данной семье носительства премутации. Поэтому важным оказывается дальнейшее популяционное исследование, направленное на выявление частоты встречаемости болезни Паркинсона в семьях с детьми, у которых выявлено расстройство аутистического спектра, оценка ранних признаков синдрома FXTAS в данных семьях и выявление распространенности премутации среди родителей.

Так как родители детей с РАС находятся в репродуктивном возрасте, а клиника возникает в возрасте более позднем, то полезным может быть обследование на наличие невропатии — нарушений чувствительности к вибрации, аномальных глубоких сухожильных рефлексов. Этот тест позволил бы выявить и обосновать диагностику невропатии в качестве скрининга на этапе прегравидарной подготовки, особенно в семьях с отягощенной наследственностью, у родителей с признаками премутации.

Следующим актуальным направлением является изучение сезонности рождения детей с аутизмом. Опубликованы результаты крупных исследований о сезонности рождения детей с РАС в разных странах, но нет достоверных исследований о заболевании в РФ.

Исследования в Калифорнии в 2011 году показали, что дети, зачатые в декабре, январе, феврале или марте, имели более высокий риск развития аутизма по сравнению с детьми, зачатыми в другие периоды года [15]. В Великобритании повышенный риск аутизма был выявлен у людей, рождение которых пришлось на весну, а в Израиле повышенная предрасположенность к аутизму обнаружена у людей, родившихся в марте и августе [15]. В Финляндии и Швеции пиковое превышение наблюдалось для детей, рожденных в октябре, в то время как самые низкие показатели наблюдались в апреле месяце рождения. В Дании в сентябре риск увеличился на 11 %; в Норвегии риск снизился на 26 % в феврале [16]. На Украине преобладание рождения детей с аутистическими расстройствами в летние месяцы. Максимум случаев предрасположенности к заболеванию приходился на июнь и август [15].

Данные работы доказывают, что зависимость предрасположенности к РАС от средовых факторов, действующих на организм на протяжении его пре- и постнатального развития, есть [15]. Это также показано в исследованиях, где доказано повышение риска РАС вследствие послеродовой миграции [17]. В разных странах показатели различаются, так как различны климатикогеографические характеристики: температура, интенсивность освещения и длина светового дня, уровень солнечной радиации, загрязненность воздуха, а также другие факторы, которые могут влиять на уровень синтеза витамина Д, выработку мелатонина, концентрацию гормонов, качество спермы и сексуальную активность людей [5, 15, 18, 19]. Следовательно, данные, полученные в других странах, вряд ли подходят для России.

Также становится актуальным дальнейшее исследование по выявлению закономерности в сезонности рождения детей с аутизмом. Полученные данные могут быть использованы специалистами при консультировании семей с высоким риском рождения больных аутизмом. Исходя из этого, можно рекомендовать плановое зачатие последующих детей в другой временной период, чтобы между рождениями детей был временной «зазор» в 3-6 месяцев [15].

Третье направление для исследований — изучение влияния микрофлоры организма на патогенез расстройства аутистического спектра.

В современных англоязычных исследованиях часто можно увидеть понятие «ось микро-

биом-кишечник-мозг» («microbiota-gut-brain axis») [20]. Так, в одном из исследований показано, что изменение микрофлоры кишечника у беременных мышей может вызывать «материнскую иммунную активацию» («maternal immune activation»), что в дальнейшем ведет к развитию аутистических нарушений у новорожденных мышат. Добавление же специфических метаболитов, полученных от бактерий здоровой микрофлоры в рацион мышат, снижает проявление нервных нарушений и вызывает общее улучшение данных функций [20].

В исследовании А.А. Максимовой (2020) показаны 13 преобладающих видов патологических изменений в организме детей с РАС. И 4 из 13 патологий связаны с микрофлорой организма ребенка: разрастание условно патогенных бактерий и *Candida albicans* на слизистых носа и зева и/или в кишечнике; инфицирование *Helicobacter pylori*; также найдена патогенная флора кишечника, в частности гемолитическая палочка и гемолитический стрептококк [19].

На сегодняшний день имеются работы, в которых выявлены точечные нарушения микрофлоры у детей с РАС: наличие патогенных бактерий, таких как *Suterella Wadsworthensis* и *Clostridium bolteae* [18], характерными являются виды *Anaerofustis stercorominis*, *Anaerotruncus colihominis*, *Clostridium bolteae*, *Cetobacterium someria* [21], также выявлен дисбаланс между *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, снижение *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Suterella* [21]. В то же время отсутствуют обширные и доказательные исследования, направленные на качественное и количественное исследование микрофлоры детей с РАС. Осознание необходимости проведения подобных исследований позволит прицельно влиять с помощью антибиотиков, про- и пребиотиков на микрофлору, поскольку необоснованное назначение данных препаратов подавляет помогающую излечению пробиотическую микробиоту, что усиливает симптомы аутизма [21].

Выводы

Таким образом, активное изучение факторов риска развития расстройств аутистического спектра направлено на медицинских специалистов и будущих родителей с целью создания рекомендаций, позволяющих отсрочить симптомы ФХТАС, предотвратить вредное воздействия окружающей среды в отношении рождения здоровых детей с помощью влияния на сезонные факторы и активной профилактики заболеваемости ЖКТ с контролем состава микробиоты.

Литература

1. Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, терапия, профилактика, реабилитация : Клинические рекомендации / РОП. – 2020. – 8 с.
2. Развитие представлений о детском аутизме: патогенетические механизмы и маркеры / О. Е. Полулях [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 499-512.
3. Федеральный ресурсный центр по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра МГППУ // Аналитическая справка о состоянии современных научных исследований расстройств аутистического спектра в России. – URL: <https://autism-frc.ru/work/science/539> (дата обращения: