

Сведения об авторах

Байрамгулов Рустам Равилович – заочный аспирант кафедры детской хирургии с курсом ИПО Башкирского ГМУ. E-mail: bayramgulov@yandex.ru.

Гумеров Аитбай Ахметович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии с курсом ИПО Башкирского ГМУ. E-mail: pedsurg@bk.ru; тел./факс: (347) 229-08-11.

Гумеров Рамиль Аитбаевич – д.м.н., врач отделения лучевой диагностики Республиканской детской клинической больницы, г. Уфа.

УДК 616-021.3

А.А. Безгодова, М.В. Злоказова

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Кировская государственная медицинская академия

А.А. Bezgodova, M.V. Zlokazova

ETIOPATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS: MODERN ASPECTS OF THE PROBLEM

Kirov State Medical Academy

В обзоре литературы рассмотрено современное состояние проблемы этиопатогенеза расстройств аутистического спектра (РАС). Число детей с диагнозом «аутизм» резко возросло с 1980 года, и по данным Centers for Disease Control and Prevention (CDC), в 2014 году у одного ребенка из 68 в США есть РАС. До настоящего времени нет единой этиологической концепции аутистических расстройств. В статье представлены две наиболее популярные модели этиопатогенеза РАС в настоящее время. Первая модель рассматривает аутизм как генетическое умственное расстройство, которое было распространено всегда, но знания о котором стали расти лишь в последнее время, что привело к видимой (но не реальной) эпидемии. Вторая модель не отрицает роль генетических факторов, но не меньшее значение (50%) в развитии РАС придает факторам внешней среды, при этом количество больных действительно возрастает, и это в значительной мере связано с изменениями в окружающей среде.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, pervasive расстройства развития, ранний детский аутизм, этиопатогенез.

In the literature review the current state of problem of etiopathogenesis of autism spectrum disorders (ASD). The number of children with diagnosis of autism has increased significantly since 1980, and according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), in 2014 one child out of 68 in the U.S. have ASD. Still there is no single etiological concept of autism. The article presents two currently the most popular models of etiopathogenesis of ASD. The first model considers

autism as a genetic mental disorder, which was always circulated, but the knowledge about which began to grow only in recent years, which led to the apparent (but not real) epidemic. The second model does not deny the role of genetic factors, but also attaches importance (50%) to environmental factors in the development of ASD, while the number of patients is really growing, and this is largely due to changes in the environment.

Key words: autism spectrum disorders, pervasive developmental disorders, early child autism, etiopathogenesis, genetic disorders, environmental factors.

Аутизм – это сложное дезинтегративное нарушение психического развития, характеризующееся выраженным всесторонним дефицитом социального взаимодействия и коммуникации, а также ограниченными интересами и повторяющимися паттернами поведения [19]. Расстройства аутистического спектра (РАС) характеризуются генетическим полиморфизмом и фенотипической гетерогенностью [6].

Актуальность проблемы детского аутизма обусловлена не только высокой частотой данной патологии развития как в России, так и по всему миру (Симашкова Н.В., 2013; Сухорукова И.В., 2012), но и большим процентом инвалидов детства. В 2000 году считалось, что распространенность аутизма составляет от 5 до 26 случаев на 10 000 детского населения. В 2005 году на 250–300 новорожденных в среднем приходился один случай аутизма; по данным Всемирной организации аутизма, в 2008 году 1 случай аутизма – на 150 детей. В 2012 году Центр по контролю за заболеваемостью в американских штатах рапортовал в среднем об 1 случае аутизма на каждые 88 детей [1]. В 2014 году, согласно данным Centers for Disease Control and Prevention (CDC), у одного ребенка из 68 в США есть РАС [14].

До настоящего времени нет единой этиологической концепции РАС [26]. Ранее аутизм рассматривался как органическая патология (Ван-Кревелен А., 1952; Мнухин С.С., 1967); нарушение адаптационных механизмов незрелой личности (Ниссен Г., 1971); особое конституциональное состояние (Римланд Б., 1964; Башина В.М., 1974); шизофреническое постприступное состояние (Вроно М.Ш., Башина В.М. 1975); состояние при синдроме хрупкой (ломкой) X-хромосомы. Не исключалась роль средовых факторов в развитии РАС. В качестве таких факторов изучались тяжелые металлы; инфекционные заболевания; вакцины; продукты питания; выхлопы дизельных двигателей; фталаты и фенолы; растворители; алкоголь; пренатальный стресс и др. [4]

В настоящее время можно выделить две условные модели этиопатогенеза РАС. Первая модель рассматривает аутизм как строго генетическое умственное расстройство, которое было всегда сильно распространено, но знания о котором стали стремительно расти лишь в последнее время, что привело к видимой (но не реальной) эпидемии. Вторая модель представляет аутизм как генетически обоснованное, но скорректированное под влиянием внешней среды состояние, затрагивающее многие системы организма, при этом количество больных действительно возрастает, и это в значительной мере связано с изменениями в окружающей среде.

Приверженцы генетической модели пытаются

ся идентифицировать ген аутизма и выбрать ген-кандидат в геноме на основе их отношения к мозгу и поведению [9]. Именно генетика внесла основной вклад в создание представлений о том, что РАС представляют собой множество, может быть, сотни различных по этиологии форм, которые сходятся в общие поведенческие и когнитивные фенотипы [10].

В качестве подтверждения первой модели можно использовать следующие данные. До 10% спорадических и 2% семейных случаев РАС связаны с микроскопическими или субмикроскопическими хромосомными aberrациями по типу вариации количества копий (copy number variations, CNV), возникающими *de novo*. Некоторые CNV встречаются часто и во вполне определенных участках 15-й (дупликация q11–13), 16-й (дупликация и делеция p11) и 22-й (делеция q11–13) хромосом; каждая из этих CNV встречается примерно с частотой 0,5–1,0%, возможное количество вариантов таких микроaberrаций неизвестно [25].

Продолжается изучение генных взаимодействий, отдельных заинтересованных локусов, широких геномных ассоциаций. Безусловно, эти механизмы вносят определенный вклад в общий пул генетических рисков.

Часть кандидатов на звание «аутистических генов» известна: это патогенные мутации, связанные с генами нейрוליгинов, нейрексина и SHANK3, влияющие на синаптическую адгезию и синаптический гомеостаз. Однако это мутации редкие, и на их долю приходится не более 1% случаев РАС [5].

Выявлена взаимосвязь между аутистическими расстройствами и наличием определенных генетических нарушений [28], эпилепсией [17] и в большинстве случаев – умственной отсталостью [12].

Существует гипотеза, рассматривающая аутизм в связи с эпигенетическими эффектами, то есть нейрохимическими воздействиями, влияющими на экспрессию генов, как структурных, тканеспецифических, так и регуляторных.

Исследования участков ДНК, кодирующих белки, выявили высокую частоту маленьких делеций в генах, которые контролируют цитоскелет и аутофагию, т.е. процесс, с помощью которого клетки избавляются от поврежденных белков и органелл, таких, как митохондрии [6, 16]. Исследования также показали высокую частоту делеций и инсерсий в генах, про которые известно, что их экспрессия (синтез закодированных ими белков) происходит в головном мозге. Эти данные соответствуют существующему мнению о том, что поведение, характерное для аутизма, является результатом нарушений в функционировании мозга [21].

Конфликт между генами, унаследованными от отца и матери, также может играть роль в развитии аутизма. Речь идет о геномном импринтинге. Смысл этого явления заключается в том, что некоторые гены в половых клетках родителей «метятся» (метилирование цитозинового оснований), и впоследствии у потомства эти гены не работают. Отключение генов происходит как в сперматозоидах, так и в яйцеклетках. В результате потомство наследует некоторую часть признаков только от матери (если соответствующие гены отключены в сперматозоидах) или некоторую часть – только от отца (если ген отключен

в яйцеклетке). В соответствии с концепцией «эгоистичного гена» Уильяма Гамильтона предполагается, что некоторые случаи аутизма могут объясняться сдвигом баланса активности генов, связанных с развитием мозга, в «отцовскую» сторону из-за ярко выраженной склонности к «вещевому» мышлению у аутичных детей [11].

Накапливаются факты о роли нейропептидов окситоцина в регуляции социальной привязанности, получены доказательства участия генетической вариации в гене рецептора окситоцина в этиологии РАС [27].

В настоящее время РАС активно изучаются в биологическом аспекте. Иммунологические работы показали вовлеченность в патогенез аутистических расстройств иммунных механизмов с явлениями активации как врожденного, так и приобретенного иммунитета [3, 7].

Исследование 62 пациентов детского возраста (3–12 лет) с психотическими формами РАС выявило, что при относительно благоприятных по исходу психотических формах РАС имеет место преимущественно активация врожденного иммунитета (увеличение активности лейкоцитарной эластазы и повышение уровня острофазных белков) (Клюшник Т.П., Симашкова Н.В., Тиганов А.С.). Более тяжелое поражение психической деятельности сопровождается признаками активации как врожденного, так и приобретенного иммунитета (увеличение уровня аутоантител к нейроантигенам в периферической крови больных) [2].

На основании данных У. Уолш (2005) у большинства обследованных детей с аутизмом отмечались дисэлементозы по содержанию меди и цинка, и был сделан вывод о возможной роли белка металлотионеина в этиопатогенезе развития аутизма. Исследование роли белка металлотионеина в этиопатогенезе развития аутизма в Республике Беларусь выявило фактическое соотношение коэффициента медь/цинк больше нормы у 72 (83,7%) детей с аутизмом и у 71 (82,6%) родителя. Таким образом, можно сделать вывод о роли металлотионеина как фактора развития РАС [4].

Факторы окружающей среды играют важную роль в каждом отдельном случае аутизма, их вклад составляет примерно половину общей суммы риска развития расстройства. Остальная часть приходится на наследственную предрасположенность [24].

Известно, что с увеличением возраста родителей (прежде всего отцов) вероятность рождения ребенка с аутизмом несколько повышается (на грани статистической достоверности). Это обстоятельство предположительно связано с увеличением с возрастом числа CNV [22].

По данным С. Lord, С. Mulloy, М. Wendelboe, у пациентов с высокофункциональным аутизмом по сравнению с нормально развивающимися братьями и сестрами больше случаев осложнений беременности у матери, увеличений сроков беременности >42 недель [18]. При синдроме Аспергера обнаружено преобладание случаев с более низкими баллами по шкале Апгар и увеличение рождений матерями в возрасте > 30 лет (Ghaziuddin M., Shakal J., Tsai L.) [15].

Исследование А. Rzhetsky, S.C. Bagley, K. Wang (2014) показало, что роль экологии в возникновении

аутизма может быть гораздо выше, чем предполагалось до этого. В качестве идентификатора объекта исследователи использовали мужские врожденные пороки развития. В результате анализа 100 миллионов страховых случаев были найдены кластеры (скопления) больных с РАС, проживающих во всех округах по всей территории США. Показатели заболеваемости аутизмом были тесно связаны с темпами роста в популяции врожденных пороков развития репродуктивной сферы у новорожденных мальчиков. Кластеризация, как подтверждает анализ, значительно связана с факторами окружающей среды и в меньшей степени зависит от экономических стимулов и государственной помощи, влияющих на диагноз. Кластеры заболеваний определяются как географически компактные районы, где некая болезнь показывает значительно повышенную скорость распространения [23].

S. Sandin и др. (2014) исследовали распространенность РАС среди двух миллионов детей, появившихся на свет в Швеции с 1982 по 2006 год. У 14 516 из них были диагностированы различные типы РАС, в том числе 5 689 случаев аутизма. Анализ включал также данные о членах семей детей – их идентичных и неидентичных близнецах, родных и двоюродных братьях и сестрах, а также единоутробных и единокровных братьях и сестрах. Для оценки индивидуального риска развития РАС принимались во внимание факторы наследственной предрасположенности и факторы окружающей среды, которые делились на те, которые были общими для членов семей, и те, которые можно было считать уникальными в каждом конкретном случае (например, осложнения во время родов, инфекционные заболевания у матери во время беременности, прием медикаментов в пре- и перинатальный период). В итоге было установлено, что роль таких уникальных факторов очень велика. Согласно оценкам, в каждом случае РАС примерно 50% развоятся на фоне неблагоприятного сочетания факторов окружающей среды, оставшиеся 50% – на фоне наследственной предрасположенности.

Еще одним результатом работы стала количественная оценка индивидуального риска рождения ребенка с РАС в семьях, в которых уже имеются дети-аутисты. Если общепопуляционный риск аутизма составляет примерно один к ста, то наличие родного брата или сестры с таким диагнозом увеличивает этот показатель более чем в 10 раз; наличие единокровного или единоутробного брата или сестры с аутизмом повышает риск более чем в три раза; в случае двоюродного брата или сестры речь идет о двукратном повышении риска [24].

Таким образом, несмотря на то, что регистрируется значительный рост РАС, единого мнения относительно их этиопатогенеза нет. Существуют две условные модели этиопатогенеза РАС. Сторонники первой модели рассматривают аутизм как генетическое расстройство, которое было распространено всегда. Приверженцы второй модели не отрицают генетическую основу РАС, но придают не меньшее значение факторам окружающей среды, которые играют особую роль в каждом отдельном случае аутизма. Требуется дальнейшее пристальное изучение этиопатогенеза РАС для разработки методов ранней диагно-

стики, успешной профилактики, применения новых лекарственных и поведенческих методов лечения.

Список литературы

1. Аутизм в России. Акция Социальный заказ «Статистика 2010–2011». [Электронный ресурс]. URL: <http://www.autisminrussia.ru/html/action/action-stat-2010.htm#pressreliz> (Дата обращения: 21.03.2015).
2. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашикова Н.В. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 8. С. 41–45.
3. Ключник Т.П., Сергиенко Н.С., Даниловская Е.В. Аутоантитела к фактору роста нервов при нарушениях психического развития детей раннего возраста // Журнал невропатологии и психиатрии. 1999. № 6. С. 44–47.
4. Марчук С.А., Григорьева И.В., Докукина Т.В. Роль этиопатогенетического маркера металлотионеина при аутизме // Детская психиатрия: современные вопросы диагностики, терапии, профилактики и реабилитации. Материалы всероссийской научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2014. С. 38–39.
5. Морозов С.А. Аутизм-2012: достижения науки и перспективы практики // Сибирский вестник специального образования. 2012. № 2(6). С. 1–18.
6. Паиковский В.Э. Высокотехнологичный аутизм // Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2013. № 1. С. 16–21.
7. Симашикова Н.В., Якупова Л.П., Ключник Т.П. Междисциплинарные подходы к проблеме детского и атипичного эндогенного аутизма // Психиатрия и современное общество. Материалы III Съезда психиатров и наркологов Республики Беларусь. Минск, 2009. С. 291–293.
8. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 3. С. 96–101.
9. Херберт М.Р. Биология аутизма и окружающая среда // Материалы DAN! Конференции. Сителл, 2006. [Электронный ресурс]. Child Neurology. URL: http://www.childneurologyinfo.com/treatment-text-DAN2006_conference3.php (Дата обращения: 21.03.2015).
10. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Advances to autism genetics: on the threshold of a new neurobiology // National Rev. Genet. 2008. № 9. P. 341–355.
11. Badcock Ch., Crespi B. Battle of the sexes may set the brain, 2008. [Электронный ресурс]. URL: http://blog.lib.umn.edu/denis036/thisweekinevolution/2008/09/evolution_of_mental_illness.html (Дата обращения: 21.03.2015).
12. Chakrabarti S., Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children // JAMA. 2001. Vol. 285, № 24. P. 3093–3099.
13. Chang J., Gilman S.R., Chiang A.H. et al. Genotype to phenotype relationships in autism spectrum disorders // Nat Neurosci. 2015. Vol. 18(2). P. 191–198.
14. Falco M. Autism rates now 1 in 68 U.S.

children: CDC, 2014. [Электронный ресурс]. URL: <http://edition.cnn.com/2014/03/27/health/cdc-autism/index.html?c=mobile-homepage-t/> (Дата обращения: 21.03.2015).

15. Ghaziuddin M., Shakal J., Tsai L. Obstetric factors in Asperger syndrome: comparison with high-functioning autism // *J. Intellect Disabil. Res.* 1995. Vol. 39. P. 538–543.

16. Krumm N., O’Roak B.J., Karakoc E. et al. Transmission Disequilibrium of Small CNVs in Simplex Autism // *Am J Hum Genet.* 2013. Vol. 93(4). P. 595–606.

17. Levisohn P.M. The autism-epilepsy connection // *Epilepsia.* 2007. Vol. 48, Suppl. 9. P. 33–35.

18. Lord C., Mulloy C., Wendelboe M. et al. Preand perinatal factors in high-functioning females and males with autism // *J. Autism Dev. Disord.* 1991. Vol. 21. № 2. P. 197–209.

19. Newschaffer C.J., Croen L.A., Daniels J. et al. The epidemiology of autism spectrum disorders // *Ann. Rev. Public Health.* 2007. Vol. 28. P. 235–258.

20. Poultney C.S. et al. Identification of Small Exonic CNV from Whole-Exome Sequence Data and Application to Autism Spectrum Disorder // *Am. J. Hum. Genet.* 2013. Vol. 93(4). P. 607–619

21. Reichardt L.F. Director’s column: 2013 in review. [Электронный ресурс]. URL: <http://sfari.org/news-and-opinion/specials/2013/2013-year-in-review-collection/directors-column-2013-in-review> (Дата обращения: 21.03.2015).

22. Rutter M. Progress in Understanding Autism: 2007-2010 // *J. Autism Dev. Disorders.* 2011. Vol. 41. № 4. P. 395–404.

23. Rzhetsky A., Bagley S. C., Wang K. et al. Environmental and State-Level Regulatory Factors Affect the Incidence of Autism and Intellectual Disability // *PLoS Comput Biol.* 2014. [Электронный ресурс]. URL: <http://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1003518> (Дата обращения: 21.03.2015).

24. Sandin S., Lichtenstein P., Kuja-Halkola R. et al. The Familial Risk of Autism // *JAMA.* 2014. Vol. 311, № 17. P. 1770–1777.

25. Sebat J., Lakshmi B., Malhotra D. et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism // *Science.* 2007. Vol. 316. P. 445–449.

26. Trottier G., Srivastava L., Walker C.D. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research // *J. Psychiatry Neurosci.* 1999. Vol. 24, № 2. P. 103–115.

27. Wermter A.K., Kamp-Becker I., Hesse P. et al. Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2010. Vol. 153 B. P. 629–639.

28. Zafeiriou D.I., Ververi A., Vargiami E. Childhood autism and associated comorbidities // *Brain Dev.* 2007. Vol. 29, № 5. P. 257–272.

Сведения об авторах

Безгодова Алевтина Александровна – ассистент кафедры психиатрии Кировской ГМА. E-mail: kgma_psi@mail.ru.

Злоказова Марина Владимировна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии им. В.И. Багаева Кировской ГМА. E-mail: kgma_psi@mail.ru.

УДК 616.453-008.1-053.1-053.2-036.1(470.53-25)

С.Г. Валиулова¹, Л.В. Софронова²,
О.В. Механошина²

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ ГОРОДА ПЕРМИ

¹Городская детская клиническая больница № 15,
г. Пермь

²Пермский государственный медицинский
университет имени академика Е.А. Вагнера,
г. Пермь

S.G. Valiulova¹, L.V. Sofronova², O.V. Mekhanoshina²

PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX IN CHILDREN OF THE CITY OF PERM

¹City childrens clinical hospital №15, Perm

²Academician E.A. Wagner Perm State Medical
University

Проведена оценка особенностей клиники и течения врожденной дисфункции коры надпочечников у детей города Перми до и после введения неонатального скрининга. Обследовано 62 ребенка (24 пациента, диагноз которым был поставлен до введения скрининга, и 38 детей после введения неонатального скрининга). Проанализированы сроки постановки диагноза и течения заболевания, показатели физического развития, сроки вступления в пубертат, особенности дифференцировки скелета, показатели уровня 17-ОНР, электролитов, в момент постановки диагноза и на фоне патогенетической терапии. Установлено, что с введением неонатального скрининга в июне 2006 года распространенность ВДКН увеличилась в 1,5 раза, соотношение мальчиков и девочек стало равным. Значительно снизился возраст пациентов на момент постановки диагноза вирильной формы у мальчиков.

Ключевые слова: ВДКН, дети, диагностика, лечение, неонатальный скрининг.

The assessment of the peculiarities of the clinical course of congenital dysfunction of the adrenal cortex in children of the city of Perm before and after the introduction of neonatal screening was performed. We examined 62 children (24 patients, diagnosed before the introduction of screening and 38 children after the introduction of neonatal screening). Analyzed the timing of diagnosis and course of the disease, physical development, the timing of entry into puberty, especially the differentiation of the skeleton; level 17-OHP, electrolytes, at the time of diagnosis and on the background of pathogenetic therapy. It is established that the introduction of neonatal screening in June 2006, the prevalence of CAH has increased 1.5 times, the ratio of boys and girls was equal. Significantly decreased the age at the time of diagnosis of virility shape boys.