

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В РАЗВИТИИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Докучаева Я.Ю.

В статье изложены современные данные, касающиеся влияния фактора наследственности на развитие расстройств аутистического спектра: приведены данные генетических исследований, а также рассмотрены результаты обследования родственников детей, страдающих аутизмом, на наличие когнитивных, эмоциональных и психических расстройств, а также особенностей социальной сферы. В многочисленных исследованиях выявлены генетические мутации, связанные с развитием расстройств аутистического спектра. Также для ближайших родственников пациентов с данной патологией характерны такие нарушения в психической сфере, как нарушения социального взаимодействия и распознавания эмоций, отклонения в области исполнительных функций. Выявлена повышенная склонность родственников детей с аутизмом к развитию обсессивно-компульсивного расстройства, социальной фобии, аффективных нарушений, расстройств спектра шизофрении.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, наследственные влияния на развитие аутизма, генетические мутации, нарушения социального функционирования, эмпатия, психические расстройства у родственников детей, больных аутизмом.

THE ROLE OF HEREDITY IN THE DEVELOPMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Dokuchaeva Ya. Yu.

Abstract: the article presents the current data concerning the influence of the heredity factor on the development of autism spectrum disorders: the data of genetic studies, as well as the results of examination of relatives of children with autism, the presence of cognitive, emotional and mental disorders, the features of the social sphere. Numerous studies have identified genetic mutations associated with the development of autism spectrum disorders. Also, the closest relatives of patients with this pathology are characterized by such disorders in the mental sphere as violations of social interaction and recognition of emotions, deviations in the field of Executive functions. The increased propensity of relatives of children with autism to the development of obsessive-compulsive disorder, social phobia, affective disorders, schizophrenia spectrum disorders was revealed.

Keywords: autism spectrum disorders, hereditary effects on the development of autism, genetic mutations, social functioning disorders, empathy, mental disorders in relatives of children with autism.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) – группа психических расстройств, возникающих в детском возрасте и характеризующихся нарушением коммуникации, социального взаимодействия и стереотипным, повторяющимся поведением [7]. В данную группу заболеваний включены различные нозологии – детский аутизм, синдром Аспергера, атипичный аутизм, синдром Ретта, дезинтегративное расстройство детского возраста – которые характеризуются представленными критериями, но при этом имеют свои особенности клинической картины, отличия в возрасте начала, прогнозе. Причины таких отличий неизвестны, некоторые исследователи предполагают, что этиология этих заболеваний может быть различной, вследствие чего и возникают отличия в клинической картине. Этиология РАС по-прежнему неясна. Существует большое количество гипотез,

касающихся причин и патогенетических механизмов заболеваний этой группы. Основные современные исследования посвящены влиянию генетических, нейрофизиологических, биохимических, а также иммунологических факторов на возникновение РАС. Согласно имеющимся данным, наследственные влияния крайне значимы в развитии аутизма [4]. Понимание наследственной природы заболевания имеют не только научное, но и крайне важное практическое значение, поскольку определение мутаций, вызывающих РАС, дает возможность определения в ходе генетического консультирования риска рождения других детей с аутизмом в данной семье.

Влияние наследственных факторов на развитие аутизма

Значимость генетических факторов в развитии аутизма оценивается в диапазоне от 60 до 90% [17]. Такие данные получены в близнецовых исследованиях, по результатам которых очевидно, что риск развития РАС существенно выше у монозиготных близнецов по сравнению с гетерозиготными. Однако, только менее половины случаев аутизма объясняется уже обнаруженными на данный момент мутациями [17].

Согласно имеющимся данным, РАС характеризуются генетическим полиморфизмом и фенотипической гетерогенностью [6], при этом 30-45% случаев возникают в связи с мутациями *de novo*, которые могут быть связаны и с отцовскими, и с материнскими генами, а при увеличении возраста отца риск возникновения мутаций увеличивается [19]. Обнаружено, что спорадические случаи РАС могут быть вызваны микроскопическими абберациями по типу вариации количества копий в 10% случаев, такие нарушения также выявляются в 2% семейных случаев заболевания [1].

Имеются данные о влиянии генов, влияющих на синаптическую адгезию и синаптический гомеостаз, - генов SHANK3, нейролингов, нейрексина [5]. Мутации в перечисленных генах связываются исследователями с ростом дендритов и аксонов, миграцией и специализацией нейронов [13], обнаружено их влияние на развитие когнитивных нарушений и социальных трудностей [8].

Синдром ломкой X-хромосомы связан с развитием РАС. Такие формы аутизма называются синдромальными, родители в данном случае могут являться носителями генетической патологии, что обуславливает высокий риск развития РАС у братьев и сестер пациента. В части случаев данные нарушения возникают *de novo* под влиянием внешних факторов, при этом риск возникновения мутации увеличивается с возрастом родителей, поскольку возрастает нестабильность генома. С РАС ассоциированы такая форма мутации в X-хромосоме, как FXS (мутация гена FMR1), являющаяся наследуемой и проявляющаяся, помимо симптомов РАС, своеобразным строением лица (удлиненное лицо, высокий лоб, оттопыренные большие ушные раковины) умственной отсталостью и

соединительнотканной патологией. Синдром Ретта (мутация в гене MECP2, X-хромосома) также относится к этой группе, чаще это ненаследуемая, то есть вновь возникшая мутация; заболевание характеризуется течением, когда, после периода нормального развития, происходит регресс в двигательной и речевой сфере с последующим нарастанием симптомов, развитием эпилепсии и умственной отсталости. Несмотря на то, что в дошкольном периоде состояние пациентов несколько стабилизируется, после 10 лет вновь начинается прогрессировать распад двигательных навыков [1,10].

К ненаследуемым синдромальным формам аутизма относится туберозный склероз. При этом заболевании симптомы РАС сопровождаются патологией внутренних органов, кожи (пятна «шагреновой кожи», гипопигментированные пятна, ангиофибромы). Также развивается эпилепсия и множественные доброкачественные опухоли (гамартомы). В 80% случаев мутация, вызывающая данную патологию, возникает *de novo*. Другая ненаследуемая форма аутизма – синдром Ангельмана (делеция участка 15 хромосомы). Больные в данном случае имеют характерный внешний вид – заостренный подбородок, выступающая нижняя челюсть, широкий интервал между зубами, микроцефалия, уплощение затылка. В психической сфере заболевание характеризуется задержкой в развитии моторных и речевых навыков с формированием умственной отсталости, аутистическими проявлениями. Характерно развитие эпилепсии. Другие синдромальные формы РАС – синдром Смит-Магенис (делеция участка 17 хромосомы) и синдром Карнелии де Ланге (чаще мутации в гене NIPDL 5 5-ой хромосомы, в 5% случаев мутации в гене SMC1A в X-хромосоме). В первом случае для больных характерны следующие черты: выдвинутая наружу увеличенная верхняя губа, широкое квадратное лицо, сросшиеся брови, выпуклый лоб, широкая переносица. Внешние проявления синдрома Карнелии де Ланге – густой волосяной покров головы, сросшиеся брови, загнутые реснички, тонкая загнутая внутрь верхняя губа, вывернутые наружу ноздри [17,19].

Часто аутизм характеризуется сложностью механизмов наследования. В частности, есть гипотезы о конфликте между генами матери и отца, вследствие которого происходит отключение генов одного из родителей. При этом ребенок наследует часть признаков только от одного родителя, и, по мнению исследователей, сдвиг баланса активности генов может являться причиной развития РАС [1]. В одном из недавних исследований было обнаружено, что мутация в гене RAB39B являлась причиной аутизма, сочетающегося с микроцефалией и умственной отсталостью, у двух братьев, в то время как их сестры демонстрировали клиническую картину умственной отсталости с аутистическими

чертами, но не аутизмом, при наличии этого гена. В то же время, у их матери, имеющей ту же мутацию, не было психической или неврологической патологии [16].

При РАС обнаружены различные биохимические нарушения, в частности, в обмене серотонина, глутаматаминомасляной кислоты, окситоцина. Также выявлены и особенности в иммунной системе. Исследователи предполагают, что часть этих нарушений может быть связана с генетическими аномалиями [1,4].

Психические расстройства у ближайших родственников детей, страдающих РАС, как проявление наследственных влияний на развитие аутизма, вызывает интерес исследователей. Широко используется понятие «широкий аутистический фенотип» (broader autism phenotype), обозначающий наличие легких симптомов аутизма, не достигающих до степени психического расстройства. Так, для родителей детей, больных аутизмом, характерно более частое снижение эмпатии – способности понимать эмоции других и сопереживать им. Также, при сравнении родителей детей-аутистов с популяцией, у них обнаружена недостаточная способность распознавать эмоции [14]. Нарушения распознавания и понимания эмоций других людей выявлено и у братьев и сестер пациентов с РАС [14].

Обнаружены расстройства в сфере исполнительских функций у родственников пациентов, страдающих аутизмом, в виде снижения способности к планированию и нарушения внимания [15].

Многих исследователей интересует вопрос схожести аутизма и шизофрении по части проявлений. Так, при шизофрении тоже наблюдается аутизация больных – снижение потребности в общении с отказом от социальных контактов, снижение способности распознавать эмоции и способности к эмпатии, трудности в любых формах социальных взаимодействий, приводящие к значительному нарушению социального функционирования пациентов и их дезадаптации в семье и обществе. При обследовании родственников детей с РАС с помощью тестов из «Шкалы краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией» обнаружена большая частота сниженных результатов в тестах на вербальную беглость и шифровку. В мышлении родителей детей-аутистов чаще в сравнении с родственниками здоровых детей выявляется склонность к актуализации латентных признаков понятий при исключении лишнего и опора на малозначительные признаки при классификации предметов, а также элементы резонерства, разноплановости мышления, соскальзывания в устной и письменной речи. То есть для родственников детей, больных РАС, характерны такие нарушения в мышлении, семантической системе, внимании и скорости обработки информации, которые встречаются при расстройствах спектра шизофрении [2].

Нарушение социального функционирования и снижение когнитивных функций чаще встречается у сиблингов аутистов, что подтверждается данными исследования их психического состояния с помощью Autism Diagnostic Observation Schedule в сравнении с контрольной группой. Братья и сестры страдающих РАС детей в возрасте от 1 до 2 лет, обследованные с помощью этой методики, демонстрировали более выраженную степень аутистических проявлений [12]. Имеются данные о повышенном уровне стереотипного поведения у сиблингов детей с РАС [20].

У родителей пациентов, страдающих аутизмом, чаще, чем среди родственников здоровых детей встречаются расстройства спектра шизофрении, представленные как манифестными (параноидная шизофрения), так и вялотекущими формами. Аффективные нарушения, представленные депрессивными эпизодами, рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством, также встречаются чаще у родителей детей-аутистов в сравнении с группой контроля. Указанные депрессивные состояния имеют эндогенную природу, их развитие не связано с психотравмирующими факторами. Интересно, что по данным исследований, дети с отягощенной по биполярному аффективному расстройству наследственностью имеют больший риск развития РАС в сравнении с популяцией [9]. Генерализованное тревожное расстройство также чаще встречается среди родителей детей с аутизмом, чем среди родителей здоровых детей. С одной стороны, данное расстройство относится к группе невротических, с другой, имеются данные о высокой коморбидности РАС с тревожными расстройствами, что позволяет предполагать возможность наследственных влияний в этом случае [3]. Кроме того, в одном из иностранных исследований у них обнаружена повышенная склонность к развитию моторных тиков, обсессивно-компульсивного расстройства [11] и социальной фобии [18].

Заключение

Приведенные данные демонстрируют, что наследственные влияния являются крайне значимым этиологическим фактором в развитии расстройств аутистического спектра, что подтверждается не только результатами генетических исследований, но и повышенной частотой развития у ближайших родственников детей с РАС нарушений распознавания эмоций, эмпатии, исполнительных функций и различных психических расстройств, не связанных со стрессом, вызванным воспитанием больного ребенка. Вполне вероятно, что выявляемые психические нарушения, а также отклонения в области эмпатии, распознавания эмоций и другие особенности в социальном, эмоциональном и когнитивном функционировании родственников пациентов с аутизмом, являются проявлениями генетических мутаций, способных вызывать развитие расстройств

аутистического спектра у их детей, что дополнительно подчеркивает роль наследственности при аутизме.

Литература

1. Безгодова, А.А. Этиопатогенез расстройств аутистического спектра: современные аспекты проблемы / А.А. Безгодова, М.В. Злоказова // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 25-28.
2. Дворянинова, В.В. Когнитивные расстройства у родственников детей, больных ранним детским аутизмом / В.В. Дворянинова, Л.Н. Касимова, Ж.В. Альбицкая // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – № 1. – С. 33-35
3. Дворянинова, В.В. Психопатологические расстройства у родителей детей, больных ранним детским аутизмом / В.В. Дворянинова, Л.Н. Касимова, Ж.В. Альбицкая // Психическое здоровье. – 2017. – №10. – С. 47-51.
4. Забозлаева, И.В. Нейробиологические маркеры аутистических расстройств / И.В. Забозлаева, Л.Ф. Телешева, Е.В. Малинина // Вестник союза молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 40-48.
5. Морозов, С.А. Аутизм-2012: достижения науки и перспективы практики / С.А. Морозов // Сибирский вестник специального образования. – 2012. – № 2. – С. 1-18.
6. Пашковский В.Э. Высокофункциональный аутизм / В.Э. Пашковский // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – № 1. – С. 16-21.
7. Чуркин, А.А. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии / А.А. Чуркин, А.Н. Мартюшов. – М. : «Триада-Х», 2000. – 232 с.
8. Aberrant cognitive phenotypes and altered hippocampal BDNF expression related to epigenetic modifications in mice lacking the post-synaptic scaffolding protein SHANK1: Implications for autism spectrum disorder / A.Ö. Sungur, M.C.E. Jochner, H. Harb, A. Kılıç, H. Garn, R.K.W. Schwarting, M. Wöhr // Hippocampus. – 2017. – Vol. 27, № 8. – P. 906-919.
9. A prospective study of autistic-like traits in unaffected siblings of probands with autism spectrum disorder / S. Georgiades, P. Szatmari, L. Zwaigenbaum, S. Bryson, J. Brian, W. Roberts, I. Smith, T. Vaillancourt, C. Roncadin, N. Garon // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70. – P. 42-48.
10. Autism spectrum disorder in fragile x syndrome: cooccurring conditions and current treatment / W.E. Kaufmann, S.A. Kidd, H.F. Andrews, D.B. Budimirovic, A. Esler, B. Haas-Givler, T. Stackhouse, C. Riley, G. Peacock, S.L. Sherman, W.T. Brown, E. Berry-Kravis // Pediatrics. – 2017. – Vol. 139, Suppl. 3. – S194-S206.

11. Autism, affective and other psychiatric disorders: patterns of familial aggregation / P.F. Bolton, A. Pickles, M. Murphy, M. Rutter // *Psychol. Med.* – 1998. – Vol. 28, № 2. – P. 385-395.
 12. Beyond autism: A baby siblings research consortium study of high-risk children at three years of age / D. Messinger, G.S. Young, S. Ozonoff, K. Dobkins, A. Carter, L. Zwaigenbaum, R.J. Landa, T. Charman, W.L. Stone, J.N. Constantino // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 52: – P. 300-308.
 13. De novo variants in EBF3 are associated with hypotonia, developmental delay, intellectual disability, and autism / A.J. Tanaka, M.T. Cho, R. Willaert, K. Retterer, Y.A. Zarate, K. Bosanko, V. Stefans, K. Oishi, A. Williamson, G.N. Wilson, A. Basinger, T. Barbaro-Dieber, L. Ortega, S. Sorrentino, M.K. Gabriel, I.J. Anderson, M.J.G. Sacoto, R.E. Schnur, W.K. Chung // *Cold Spring. Harb. Mol. Case Stud.* – 2017. – Vol. 3. – a002097.
 14. Empathizing, systemizing, and autistic traits: latent structure in individuals with autism, their parents, and general population controls / R. Grove, A. Baillie, C. Allison, S. Baron-Cohen, R.A. Hoekstra // *J. Abnorm. Psychol.* – 2013 – Vol. 122, № 2. – P. 600-609.
 15. Hughes, C. Executive function in parents of children with autism / C. Hughes, M. Leboyer, M. Bouvard // *Psychol. Med.* – 1997. – Vol. 27, № 1. – P. 209-220.
 16. Mutations in RAB39B in individuals with intellectual disability, autism spectrum disorder, and macrocephaly / M. Woodbury-Smith, E. Deneault, R.K.C. Yuen, S. Walker, M. Zarrei, G. Pellecchia, J.L. Howe, N. Hoang, M. Uddin, C.R. Marshall, C. Chrysler, A. Thompson, P. Szatmari, S.W. Scherer // *Mol. Autism.* – 2017. – Vol. 8. – P. 59.
 17. Network topologies and convergent aetiologies arising from deletions and duplications observed in individuals with autism / H.J. Noh, C.P. Ponting, H.C. Boulding, S. Meader, C. Betancur, J.D. Buxbaum, D. Pinto, C.R. Marshall, A.C. Lionel, S.W. Scherer, C. Webber // *PLOS Genetics.* – 2013. – Vol. 9, № 6. – e1003523.
 18. Piven, J. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple-incidence autism families / J. Piven, P. Palmer // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156, № 4. – P. 557-563.
 19. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder / I. Iossifov, B.J. O'Roak, S.J. Sanders [et al.] // *Nature.* – 2014. – Vol. 515, № 7526. – P. 216-221.
 20. What do repetitive and stereotyped movements mean for infant siblings of children with autism spectrum disorders? / C.R. Damiano, A. Nahmias, A.L. Hogan-Brown, W.L. Stone // *J. Autism Dev. Disord.* – 2013. – Vol. 43. – P. 1326-1335.
-

*Докучаева Яна Юрьевна, студентка 4 курса педиатрического факультета
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail:
ljrexfdfzyf98@mail.ru*