

ДИТЯЧА ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.89:616-053.2

И.А. Марценковский

ФАКТОРЫ РИСКА РАССТРОЙСТВ ИЗ СПЕКТРА АУТИЗМА

Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, г. Киев

Ключевые слова: аутизм, факторы риска

Диагностическая категория расстройств из спектра аутизма (РСА) объединяет нарушения общего (первазивного) развития, характеризующиеся качественными нарушениями общения, социального взаимодействия, ограниченными интересами и стереотипными формами поведения.

Тяжесть расстройства определяется выраженностью нарушений социально - адаптивного поведения и когнитивного функционирования, которые могут варьировать в широком диапазоне. Тем не менее, даже высокофункциональные аутисты на протяжении всей жизни сохраняют дефицит социальной компетентности и, как правило, не могут существовать независимо [1].

К РСА относят инфантильный аутизм (синдром Каннера), первазивное расстройство с качественными нарушениями социальной реципрокности или коммуникации, либо с ограниченным набором повторяющихся, стереотипных форм поведения, интересов и занятий, включая умеренную и тяжелую умственную отсталость с чертами аутизма и гиперкинетической симптоматикой (атипичный аутизм), синдром Аспергера. Международная классификация психических и поведенческих расстройств 10-го пересмотра (МКПБ-10) к РСА также относит дезинтегративное психическое расстройство и синдром Ретта.

Обсуждается связь с повышенным риском развития РСА ряда пренатальных: приема вальпроевой кислоты, талидомида, злоупотребления алкоголем, перенесенной краснухи, а также некоторых перинатальных вредностей: низкого веса при рождении (<2500 грамм), низкой оценки по шкале Апгар на 5-й минуте (<6 или <7), гистационного возраста при рождении менее 37 недель, кесаревого сечения, врожденных пороков развития [2-4].

Использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) беременными женщинами, по-видимому, также повышает риск развития РСА у их детей [5]. Обнаружено 2-кратное увеличение риска заболевания РСА детей матерей, которые использовали СИОЗС в течение года до родов и 3-кратное увеличение риска при приеме СИОЗС во время первого триместра беременности.

По данным ряда авторов [2;6;8] возраст матери при зачатии ребенка > 30, отца > 35 лет статистически достоверно связан с риском развития РСА. Риск развития РСА статистически значимо возрастает с увеличе-

нием возраста, как отца, так и матери ребенка на каждые 10 лет [7 - 8].

К числу важных для РСА факторов риска относятся и внутриутробные инфекции. Было показано, что госпитализация матери в первом триместре беременности в связи с вирусной и во втором триместре в связи с бактериальной инфекцией ассоциированы с диагнозом РСА [9]. Существует предположение, что биологическими механизмами бактериального и вирусного факторов риска являются иммунные нарушения и аутоиммунные повреждения желудочно-кишечного тракта, нервной системы и генома плода [10].

Экологические факторы также могут быть мутагенными, повышая риск развития РСА. Установлены пять факторов окружающей среды - ртуть, кадмий, никель, трихлорэтилен и винилхлорид, увеличение экспозиции, которых ассоциировано с РСА [11]. Еще три экологических фактора - проживание в регионах, которые являются урбанизированными, расположены в более высоких широтах или регионах с высоким уровнем осадков в течение года могут быть связаны с недостаточностью солнечной инсоляции и развитием дефицита витамина D.

Витамин D играет важную роль в восстановлении поврежденных ДНК и защите генома от окислительного стресса, являющегося основной причиной его повреждения. Факторы, связанные с дефицитом витамина D, предположительно, способствуют повышению частоты новых мутаций и затрудняют регенерацию генов [11].

Цель исследования. Целью настоящего исследования было выявление и оценка значимости факторов риска РСА.

Методы исследования. Нами в течение 2010 - 2011 годов в специализированной поликлинике Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии проведено анамнестическое обследование 400 детей в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозами РСА (F.84.0-F.84.9), установленными на основании диагностических критериев DSM-IV. Диагностическая процедура включала опрос родителей с использованием украинской легализованной версии диагностического полуструктурированного интервью аутизма (Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R)). У 280 из 400 включенных в исследование детей РСА были диагностированы первично.

Контрольную группу составили 200 психически здоровых детей в возрасте от 3 до 7 лет.

Семьи детей основной и контрольной групп были подвергнуты ранжированному анамнестическому обследованию, включающему изучение образа жизни и состояния здоровья родителей в течение года перед зачатием, особенностей протекания беременности у матери, истории развития и заболевания ребенка. У всех детей оценивались и ранжировались предположительные факторы риска РСА в пренатальном, перинатальном и послеродовом периодах: возраст родителей, наличие тяжелых психических расстройств и задержек развития речи в семейном анамнезе, вредности, связанные с беременностью и родами (курение, прием противосудорожных препаратов, нейролептиков и антидепрессантов, угрозы выкидышей, бактериальные и вирусные инфекции, кесарево сечение и другие родовспомогательные операции, маленький срок гистации, низкая масса новорожденного, низкий балл по шкале Апгар, гипоксически-ишемическое поражение мозга при рождении). В качестве случаев перенесенных инфекций нами учитывались указания на респираторные и мочеполовые заболевания, при которых беременные получали специфическую терапию или госпитализировались.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием 17 версии SPSS для доказательства возможной связи между факторами риска и РСА.

Характеристика включенных в исследование детей. В 2010 году под наблюдением детской психиатрической службы Украины находилось 1838 детей с расстройствами общего развития. В течение года под наблюдение детского психиатра берется около 300 детей с впервые диагностированным РСА. В 2010 году под наблюдение впервые взято 342 ребенка. В рамках

настоящего исследования в 2010–2011 годах было рандомизировано 280 детей с РСА, что составляет $\approx 40\%$ генеральной совокупности.

На рисунке 1 представлено распределение включенных в исследование детей с РСА в зависимости от их возраста. Большинство случаев РСА диагностируется в Украине в возрасте 30 – 50 и 58 – 71 месяцев. Экспоненциальная линия тренда гистограммы распределения может быть описана уравнением $y = 0,2195e^{-0,096x}$, где y – количество диагностированных детей с РСА, x – возраст диагностики расстройства.

На рисунке 2 представлена зависимость удельного веса рандомизированных детей с РСА от возраста диагностики у них расстройства.

Детей с РСА в возрасте 2,5–4 лет мы рассматривали, как своевременно диагностированных, в возрасте от 4,5 до 7 лет квалифицировали, как случаи поздней диагностики. В нашем исследовании только у 7 % детей диагноз РСА был установлен в возрасте до 30 месяцев. До 3 летнего возраста расстройство было диагностировано только у каждого четвертого, до 4 летнего – у каждого второго включенных в исследование пациентов. К 6 летнему возрасту диагнозы РСА были выставлены 95 % детей. Не более чем у 1 % детей расстройство впервые диагностировалось в возрасте от 6 до 7 лет.

В основную группу были включены 316 мальчиков и 84 девочки. На рисунке 3 представлена гендерная характеристика рандомизированных пациентов. На рисунке 4 представлена зависимость удельного веса включенных в исследование девочек и мальчиков от возраста диагностики у них расстройства. В любом возрасте аутизм у мальчиков диагностируется в нес-

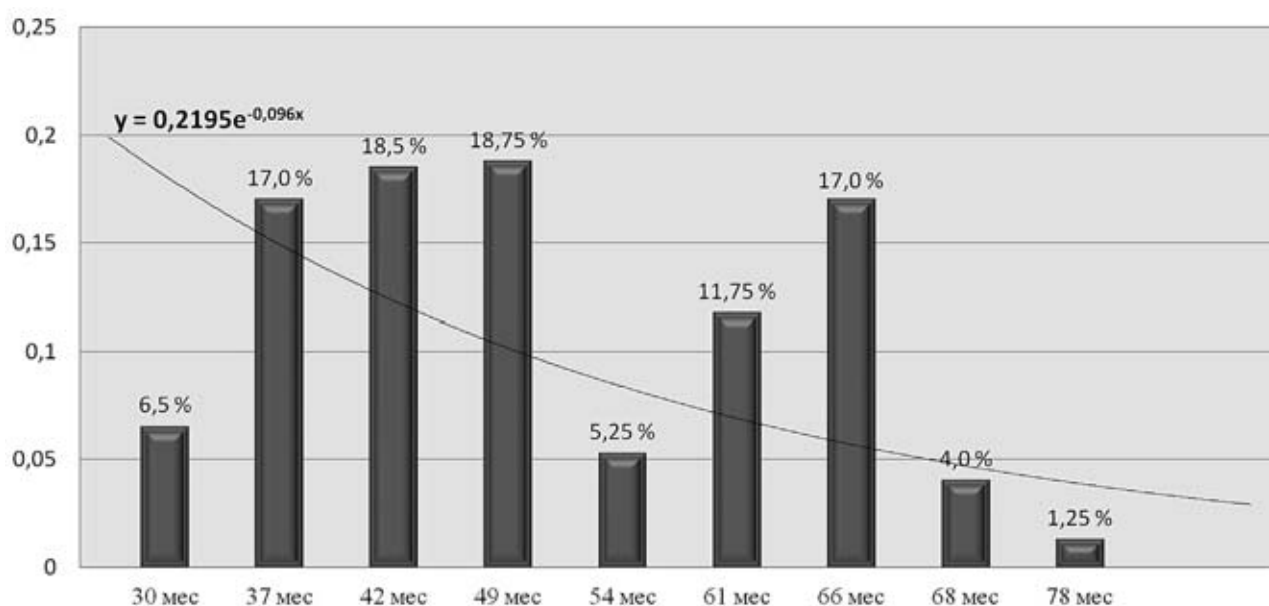


Рис. 1. Распределение включенных в исследование детей с расстройствами из спектра аутизма в зависимости от возраста

— экспоненциальная линия тренда гистограммы распределения

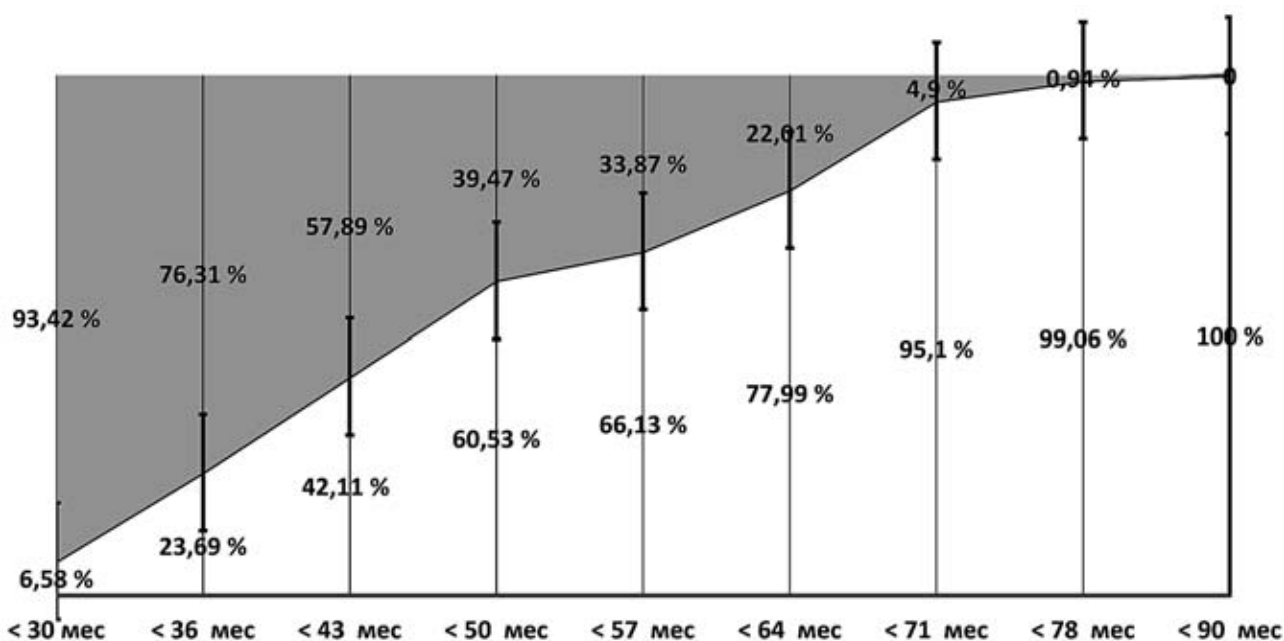


Рис. 2. Удельный вес включенных в исследование детей с расстройствами из спектра аутизма, диагностированными в возрасте от 30 до 90 месяцев

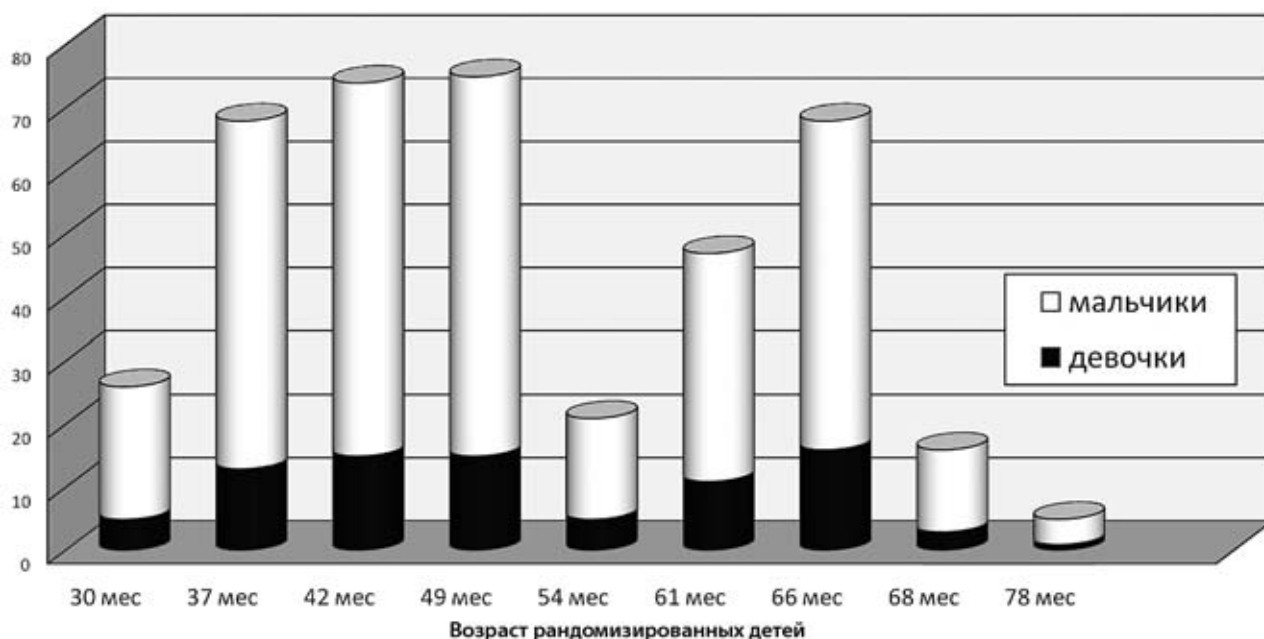


Рис.3. Распределение включенных в исследование детей с расстройствами из спектра аутизма с учетом пола и возраста

колько раз чаще, чем у девочек. Среди детей, у которых РСА было диагностировано до 30 месяцев, мальчиков было в 4 раза больше. К 3 летнему возрасту число диагностированных случаев расстройства среди мальчиков было в 4,2 раза, к 4 годам - 4, к 5 годам - 3,9, к 6 годам - 2,6, к 7 годам - 3,7 раз больше, чем среди девочек. Среди поздно диагностированных случаев РСА наблюдалась тенденция к увеличению удельного

веса девочек.

Результаты исследования. На рисунке 5 представлены факторы риска, ассоциированные с РСА. Выделенные факторы нами были сгруппированы в 4 группы: психические расстройства в семейном анамнезе, факторы, повышающие риск мутаций при зачатии, факторы, действующие во время беременности, факторы, связанные с рождением ребенка.

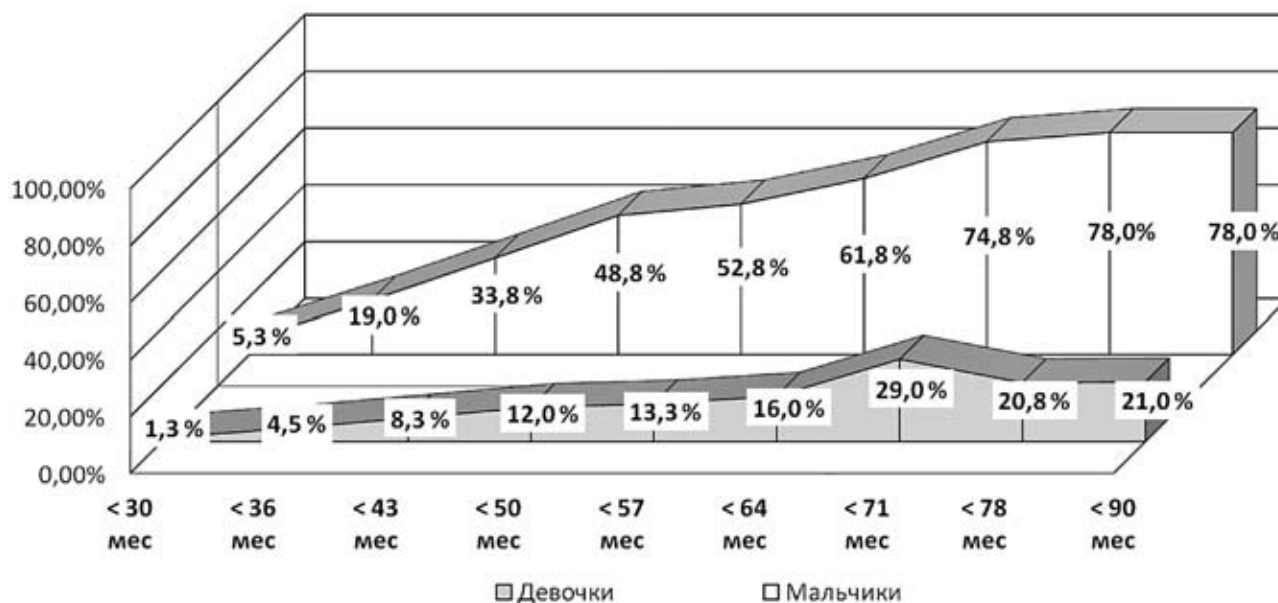


Рис. 4. Гендерная структура удельных весов включенных в исследование детей с расстройствами из спектра аутизма в возрасте от 30 до 90 месяцев



Рис. 5. Представленность основных факторов риска у детей с расстройствами из спектра аутизма и детей контрольной группы

1-задержка речевого развития у одного из родителей, 2-тяжелое психическое расстройство у родственников первой линии родства, 3-расстройство из спектра аутизма в семейной истории, 4-прием антидепрессантов в течение года до зачатия ребенка, 5-прием антидепрессантов в течение первого триместра беременности, 6-прием солей вальпроевой кислоты в течение года до зачатия ребенка, 7-прием антибиотиков и противовирусных препаратов в течение первого триместра беременности, 8-прием солей вальпроевой кислоты в течение первого триместра беременности, 9-признаки гипоксически-ишемического поражения мозга во время беременности и родов (низкий бал по шкале Апгар), 10-срок гистации меньше 38 недель, 11-инфекции во время беременности, 12-риск самопроизвольного аборта, 13-родовспомогательные операции (Кесарево сечение), 14-зачатие путем экстракорпорального оплодотворения, 15-табакокурение матери, 16-поздний возраст матери, 17-поздний возраст отца.

Задержки речевого развития, по меньшей мере, у одного из родителей имели место в семейном анамнезе у 30 из 400 детей с РСА; у 6 из них есть основания предполагать наличие в дошкольном возрасте расстройства рецептивной речи, у 8 отцов расстройства речевой артикуляции определялись на момент обследования. В контрольной группе в семейном анамнезе не выявлено ни одного случая рецептивного расстройства речи, задержки речевого развития имели место у

4 человек: у 3 отцов - расстройства речевой артикуляции, у одного - расстройство экспрессивной речи.

Тяжелые психические расстройства (шизофрения, биполярное расстройство) имели место у 28 человек из числа родственников первой линии родства детей с РСА и только у одного родителя ребенка, из числа включенных в контрольную группу.

В основной группе в семейной истории нами установлены 36 случаев расстройств общего развития, в

контрольной группе – 2 случая заболевания.

В нашем исследовании большое значение имели факторы, отнесенные нами к группе факторов, повышающих риск новых мутаций при зачатии ребенка: поздний возраст матери и / или отца на момент зачатия ребенка, зачатие путем экстракарпорального оплодотворения, прием антидепрессантов или солей вальпроевой кислоты в течение года до зачатия ребенка. Каждый из этих факторов коррелировал с более высоким риском развития РСА.

На рисунке 6 приведены гистограммы распределения возрастов родителей на момент рождения детей с РСА и детей контрольной группы. Среди матерей, родивших детей с РСА, женщин в возрасте старше 35 лет было 92 (23%), в контрольной группе только 14 (7%). Среди отцов детей основной группы на момент зачатия старше 35 лет было 232 (58%), контрольной группы – 82 (9%).

Фактор экстракарпорального оплодотворения тесно ассоциирован с фактором позднего возраста матерей. В основной группе в результате экстракарпорального оплодотворения родились 7 детей. Все матери этих детей были старше 35 лет и относились к категории возрастных первородящих. В контрольной группе не было ни одного ребенка, появившегося на свет в результате искусственного оплодотворения.

Таким образом, экстракарпоральное оплодотворение повышало риск развития РСА в 7 раз. Тем не менее, нами не получено прямых доказательств того,

что именно экстракарпоральное оплодотворение, а не поздний возраст матерей или ассоциированные с ним нарушения протекания беременности и патология родов повышают риск РСА.

Высокая конкордантность РСА у монозиготных близнецов и низкая у дизиготных, хорошо известная исследователям, поддерживает гипотезу, что в основе значительного числа новых случаев расстройства может лежать появление новых мутаций. В нашем исследовании, высокие значения интегрального показателя "факторы, повышающие риск новых мутаций при зачатии ребенка" позитивно коррелировали с отдельными признаками, отнесенными к другому фактору - "факторам риска, связанным с рождением ребенка": гипоксически-ишемическим поражением мозга (низким балом по шкале Апгар при рождении), родовспомогательными операциями, низкой (менее 38 недель) длительностью периода гистации при рождении.

Родовспомогательные операции имели место в акушерском анамнезе 40 детей основной и 4 детей контрольной групп ($p < 0,001$); инфекции и угроза самопроизвольного аборта соответственно у 25 и 6 ($p < 0,01$) и 18 и 4 ($p < 0,01$) матерей в группах сравнения.

Низкий, менее 38 недель срок гистации наблюдался у 22 детей с РСА и только у 5 детей контрольной группы. Из числа детей с РСА, рожденных вследствие экстракарпорального оплодотворения большинство (5 человек) родились недоношенными с признаками гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

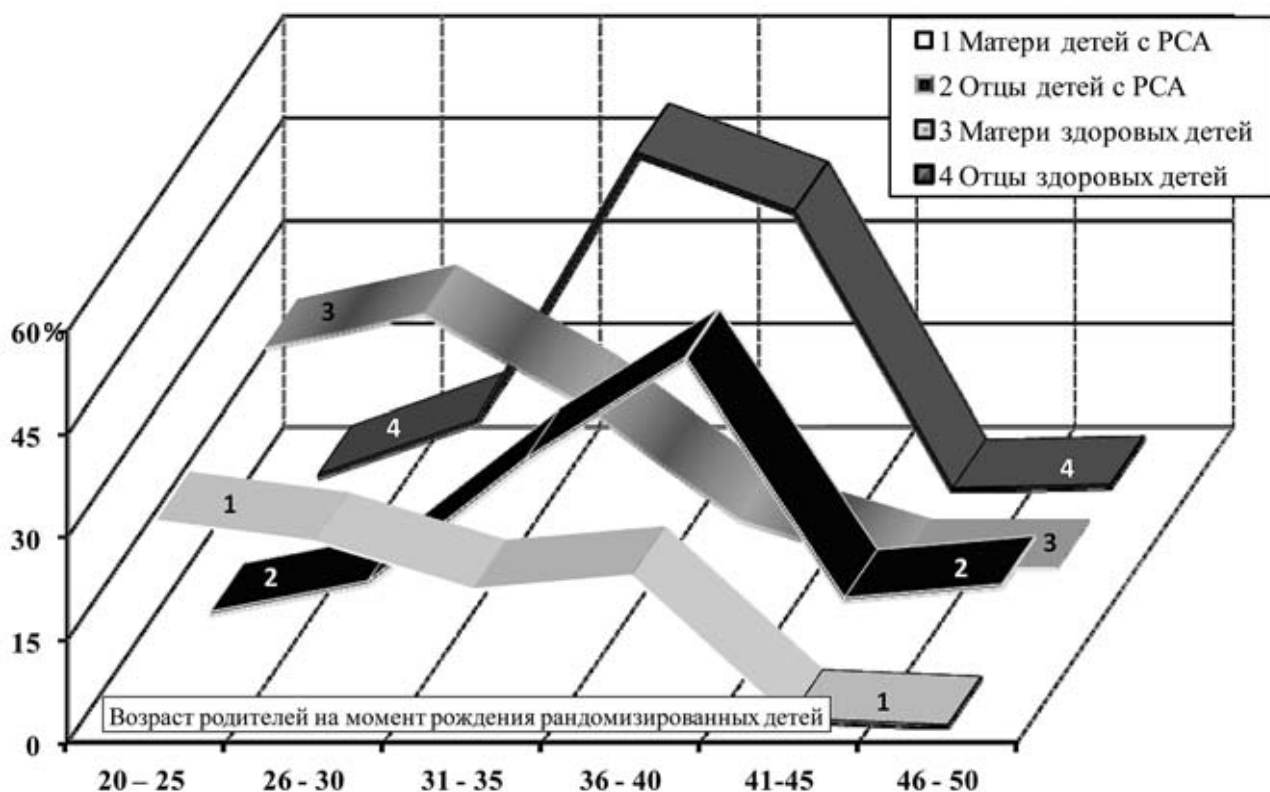


Рис.6. Гистограммы распределений родителей детей основной и контрольной групп по возрасту на момент рождения детей.

На рисунке 7 приведены диаграммы распределений детей с РСА и здоровых детей в зависимости от оценок в баллах по шкале Апгар при рождении. У детей с РСА оценка по шкале Апгар варьировала в диапазоне от 6 до 10 баллов, в контрольной группе от 7 до 10 баллов. Логарифмические линии аппроксимации и сглаживания распределений детей в основной и контрольной группах свидетельствуют о большей вероятности экзакцербации РСА при гипоксически – ишемическом поражении мозга.

Поздний возраст отцов более значимо влияет на риск заболевания РСА у детей, чем поздний возраст матерей (рис.6).

Прием некоторых лекарственных препаратов в течение года до рождения ребенка – в период времени, непосредственно предшествующий зачатию или во время зачатия, в нашем исследовании был ассоциирован с увеличением риска развития РСА. Прием матерями детей с основной группы антидепрессантов и солей вальпроевой кислоты сопровождался шестикратным увеличением риска развития заболевания. При приеме в первом триместре беременности антидепрессантов риск развития РСА возрос в два раза, антибиотиков, противовирусных препаратов и солей вальпроевой кислоты в четыре раза.

Полученные данные о повышенной частоте приема некоторых фармакологических препаратов в пренатальном периоде детей с РСА не доказывают, того факта, что прием именно этих лекарств повышает риск заболевания. Возможно, что в нашем исследовании мы обнаружили ассоциацию с РСА не приема матерями антидепрессантов и солей вальпроевой кислоты, а заболевания,

в связи с которыми женщины получали эти лекарства. Полученные результаты можно также объяснить тем, что РСА, аффективные расстройства и эпилепсия могут иметь общие нейробиологические предикторы, например, они могут быть связаны с одинаковыми проявлениями генного полиморфизма.

Действие токсических факторов во время беременности также, по-видимому, повышает риск РСА. Табакокурение во время беременности повышает риск РСА в 2,6 раз; 21% матерей основной и только 8% контрольной группы курили во время беременности. Прием антибактериальных и противовирусных препаратов во время беременности повышает риск аутизма в 4 раза, инфекции в 4,2 раза.

Полученные в результате исследования результаты демонстрируют, что среди многочисленных факторов риска РСА более сильным влиянием характеризуются факторы, действие которых принято связывать с появлением новых мутаций при зачатии ребенка: поздний возраст матери и / или отца на момент зачатия, зачатие путем экстракорпорального оплодотворения, прием антидепрессантов или солей вальпроевой кислоты в течение года до зачатия ребенка.

Поздний возраст отцов более значимо повышает риск развития РСА у их детей, чем поздний возраст матерей. Этот факт, по-видимому, можно объяснить тем, что у мужчин старше 35 лет плотность генетических мутаций выше, чем у женщин аналогичного возраста.

Действие токсических факторов во время беременности (курение, вирусные и бактериальные заболевания, прием лекарственных веществ), как показало наше

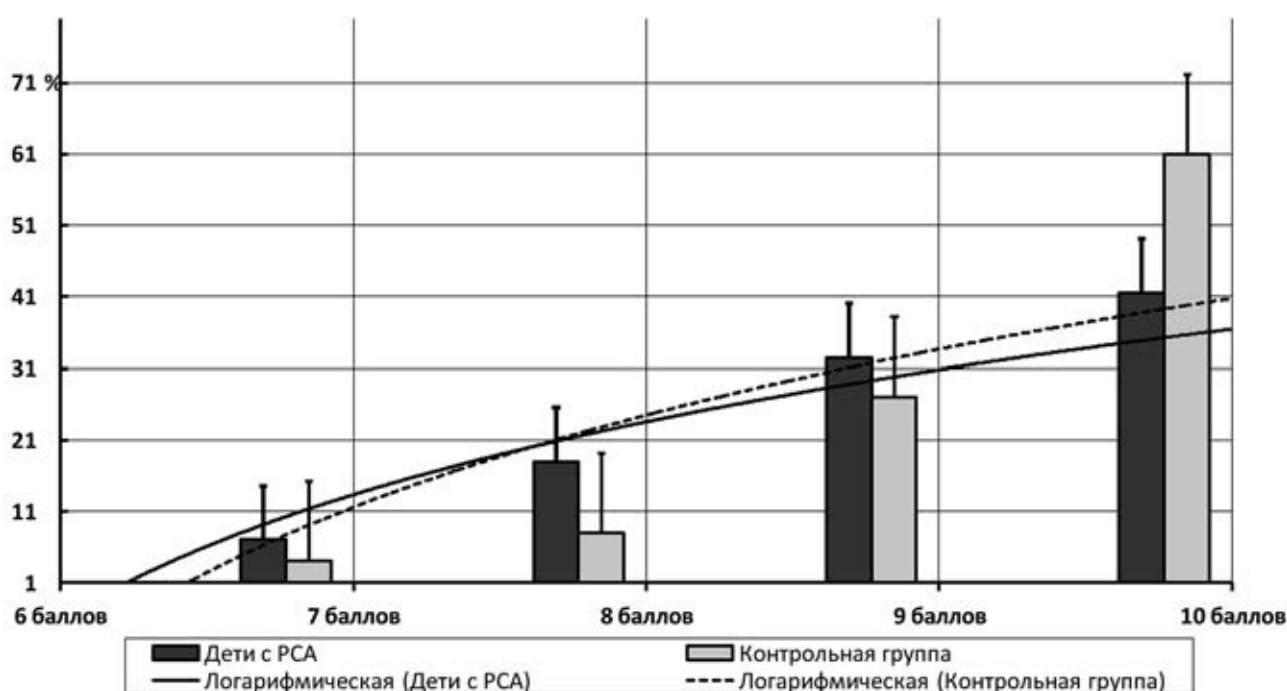


Рис. 7. Диаграммы распределений детей основной и контрольной групп в зависимости от оценок по шкале Апгар при рождении

исследование, также повышает риск РСА. Большое значение, по-видимому, имеют и другие перинатальные вредности. Нами доказано повышение риска развития аутизма при наличии одного или нескольких неблагоприятных событий акушерского анамнеза, таких, как низкий вес при рождении (<2500 г), низкая оценка по шкале Апгар на 5 минуте (< 6 або < 7), гистационный возраст при рождении < 37 недель, родовспомогательные операции в акушерском анамнезе.

Обращает на себя внимание тот факт, что различные вредности во время беременности влияют риск РСА в равной степени. Объяснения также требуют полученные нами данные, что прием женщинами в первом триместре беременности антидепрессантов и солей вальпроевой кислоты повышал риск РСА в меньшей степени, чем при приеме во время и перед зачатием.

Можно предположить, что биологические механизмы, лежащие в основе РСА, с одной стороны включают в себя появление новых мутаций в яйцеклетках и сперматозоидах родителей, связанных со старением их организмов, с другой стороны неразрывно связаны с изменениями в генетическом импринтинге, повышающими вероятность таких мутаций и снижающих возможность регенерации генов. Поздний возраст матери и / или отца на момент оплодотворения, зачатие путем экстракорпорального оплодотворения не только непосредственно повышают риск заболевания ребенка РСА, но и увеличивают риск рождения ребенка с низким гистационным периодом и гипоксически – ишемическим поражением мозга. Недоношенность и гипоксически-ишемическое поражение мозга в свою очередь могут увеличивать генный полиморфизм и экспрессию генов, повышая риск развития РСА [2;6;13].

Литература:

1. Filipek P.A., Accardo P.J., Baranek G.T., Cook Jr. E.H., Dawson G., Gordon B., Gravel J.S., Johnson C.P., Kellen R.J., Levy S.E., Minshew N.J., Prizant B.M., Rapin I., Rogers S.J., Stone W.L., Teplin S., Tuchman R.F., Volkmar F.R. The screening and diagnosis of autism spectrum disorders. // *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1999. – V. 29. – №2. – P.439-484.
2. Larsson H.J., Eaton W.W., Madsen K.M., et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. // *Am. J. Epidemiol.*, 2005. – V. 161. – P.916–925.
3. Hultman C.M., Sparen P., Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. // *Epidemiology*, 2002. – V. 13. – P.417–423.
4. Glasson E.J., Bower C., Petterson B., et al. Perinatal factors and the development of autism. // *Arch. Gen. Psychiatry*, 2004. – V. 61. – P.618–627.
5. Croen L.A., Grether J.K., Yoshida C.K., Odouli R., Hendrick V. Anti-depressant Use During Pregnancy and Childhood Autism Spectrum Disorders. // *Arch. Gen. Psychiatry*, Published online July 4, 2011. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.73.
6. Reichenberg A., Gross R., Weiser M., Bresnahan M., Silverman J., Harlap S., Rabinowitz J., Shulman C., Malaspina D., Lubin G., Knobler H. Y., Davidson M., Susser E. Advancing Paternal Age and Autism. // *Arch Gen Psychiatry*, 2006. – V.63. – №9. – P.1026–1032.
7. Croen L.A., Najjar D.V., Fireman B., Grether J.K. Maternal and Paternal Age and Risk of Autism Spectrum Disorders. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2007. – V.161. – №4. – P.334–340.
8. Grether J.K., Anderson M.C., Croen L.A., Smith D., Windham G.C. Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large north American population. // *Am. J. Epidemiol.*, 2009. – V.170. – №9. – P.1118–1126.
9. Patterson P.H. Maternal infection and immune involvement in autism. // *Trends in Molecular Medicine*, 2011. – V.17. – №7. – P.389–394.
10. Atladytir H.Y., Thorsen P., Schendel D.E., Oostergaard L., Lemcke S., Parner E.T. Association of Hospitalization for Infection in Childhood With Diagnosis of Autism Spectrum Disorders. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2010. – V.164. – №5. – P.470–477.
11. Kinney D.K., Barcha D.H., Siena Napoleona B.Ch., Munirbc K.M. Environmental risk factors for autism: Do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder? // *Medical Hypotheses*, 2010. – V. 74. – №1. – P.102-106.
12. Hamdan F., . A Strategy to Identify de Novo Mutations in Common Disorders such as Autism and Schizophrenia. // *Journal of visualized experiments: JoVE*, Published online Jan25, 2011. – DOI:10.3791/2534.
13. Craig J. Newschaffer, Daniele Fallin, Nora L. Lee. Heritable and Nonheritable Risk Factors for Autism Spectrum Disorders. // *Epidemiol Rev.*, 2002. – V.24. – P.137–153.

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗЛАДІВ ЗІ СПЕКТРУ АУТИЗМУ

І.А. Марценковський

Розлади зі спектру аутизму (РСА) представляють собою групу поширених розладів загального розвитку, що характеризуються порушеннями спілкування і соціальної взаємодії, а також стеріотипними та надвартісними інтересами та поведінкою. Метою нашого дослідження було виявлення значущості факторів ризику розладів загального розвитку. Основну групу склали 400 пацієнтів з РСА у віці 3-7 років. Діагноз встановлювали за діагностичними критеріями DSM-IV-TR із використанням напівструктурованого діагностичного інтерв'ю аутизму (ADI-R). В процесі дослідження досліджували пре-, пери- і постнатальні фактори ризику РСА. Контрольну групу склали 400 дітей без порушень розвитку з місцевого дитячого садка. Була встановлена значущість перинатальних факторів ризику РСА, встановлено підвищення ризику розвитку аутизму при наявності одного чи декількох несприятливих подій акушерського анамнезу, таких, як низька вага при народженні (<2500 г), низька оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині (< 6 або < 7), гестаційний вік при народженні < 37 тижнів, проведення Кесаріва розтину, а також наявність вроджених вад розвитку. З ризиком розвитку РСА також статистично достовірно були пов'язані вік матері старше 30, батька старше 35 років на час народження дитини.

Ключові слова: аутизм, фактори ризику

RISK FACTORS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS

I.A. Martsenkovskiy

Autism spectrum disorders (ASD) are a group of pervasive developmental disorders (PDD) characterized by impaired communication and social interaction and also restricted and repetitive interests and behaviors. Our study aim is to identify possible risk factors correlated with PDD in a sample of 400 patients, 3-6 years old, diagnosed with ASD. The diagnosis was established after DSM IV TR criteria and using the diagnostic tools ADI-R (Autism Diagnostic Interview). We followed the presence of risk factors in pre-, peri- and postnatal period. The same risks factors were followed in a group of 400 children with typically development, similar in age and gender recruited from local kinder garden. It was found that perinatal risk factors for ASD and found an increased risk of autism associated with the presence of one or more unfavorable obstetric events such as low birth weight (<2,500 g), low Apgar score (< 6 or < 7) at 5 minutes, being small for gestational age gestational age at birth of less than 37 weeks, Cesarean section, and congenital malformations. Furthermore, high parental age (mother > 30 years; father > 35 years) was found to be statistically significantly associated with the risk of ASD.

Keywords: autism, risk factors