

К вопросу о механизмах возникновения расстройств аутистического спектра: описание семейного случая

Тюшкевич С.А.

Московский государственный психолого-педагогический университет (ФГБОУ ВО МГППУ),
г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9029-2830>, e-mail: tyushkevichsv@yandex.ru

Мамохина У.А.

Московский государственный психолого-педагогический университет (ФГБОУ ВО МГППУ),
г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2738-7201>, e-mail: Uliana.mamokhina@gmail.com

Данилина К.К.

Научно-практический центр детской психоневрологии (ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ»),
г. Москва, Российская Федерация
Московский государственный психолого-педагогический университет (ФГБОУ ВО МГППУ),
г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0396-2884>, e-mail: d-kk@mail.ru

Переверзева Д.С.

Московский государственный психолого-педагогический университет (ФГБОУ ВО МГППУ),
г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6881-3337>, e-mail: dasha.pereverzeva@gmail.com

Салимова К.Р.

Московский государственный психолого-педагогический университет (ФГБОУ ВО МГППУ),
г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-001X>, e-mail: ksalimova@yandex.ru

Горбачевская Н.Л.

Московский государственный психолого-педагогический университет (ФГБОУ ВО МГППУ),
г. Москва, Российская Федерация
Научный центр психического здоровья (ФГБНУ НЦПЗ),
г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8558-9007>, e-mail: gorbachevskaya@yandex.ru

На данный момент описано более 1000 генов, мутации в которых наблюдаются при расстройствах аутистического спектра. Обнаружены нейробиологические предикторы, позволяющие заподозрить эти нарушения в раннем постнатальном онтогенезе, однако механизмы возникновения этих генетических нарушений остаются невыясненными, в связи с чем особый интерес представляет описание семейных случаев, в которых наблюдаются РАС в сочетании с различными особенностями генома. Представлены данные проводимого на протяжении пяти лет комплексного психологического и нейрофизиологического исследования трех sibсов, имеющих различные особенности развития и генетические нарушения, унаследованные от отца. Результаты показали, что у всех детей наблюдалось увеличение измененных участков хромосом, унаследованных от отца. Однако только в случае увеличения повторов в хромосоме 8 у ребенка были диагностированы расстройства аутистического спектра. Изменения в Y-хромосоме, по-видимому, не связаны с обнаруженными нарушениями развития у двух других детей.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, психологические исследования, биоэлектрическая активность мозга, генетические нарушения, семейный случай.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 19-013-00750.

Для цитаты: К вопросу о механизмах возникновения расстройств аутистического спектра: описание семейного случая / Тюшкевич С.А., Мамохина У.А., Данилина К.К., Переверзева Д.С., Салимова К.Р., Горбачевская Н.Л. // Аутизм и нарушения развития, 2020. Том 18. № 2 (67). С. 32–40. DOI: <https://doi.org/10.17759/autdd.2020180205>

On the Mechanisms of the Occurrence of Autism Spectrum Disorders: a Family Case Report

Svetlana A. Tyushkevich

Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9029-2830>, e-mail: tyushkevichsv@yandex.ru

Uliana A. Mamokhina

Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2738-7201>, e-mail: Uliana.mamokhina@gmail.com

Kamilla K. Danilina

Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology
of Moscow Department of Public Health, Moscow, Russia,
Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0396-2884>, e-mail: d-kk@mail.ru

Daria S. Pereverzeva

Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6881-3337>, e-mail: dasha.pereverzeva@gmail.com

Ksenia R. Salimova

Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-001X>, e-mail: ksalimova@yandex.ru

Natalia L. Gorbachevskaya

Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia,
The Mental Health Research Center (MHRC), Moscow, Russia,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8558-9007>, e-mail: gorbachevskaya@yandex.ru

Currently, more than 1000 genes described in which mutations are observed in autism spectrum disorders. Neurobiological predictors have been found to presume these abnormalities in early postnatal ontogenesis. However, the mechanisms of the occurrence of these genetic abnormalities remain unclear. This is connected to the particular interest in the description of family cases in which ASD in combination with various genome features are observed. The data of a five-year comprehensive psychological and neurophysiological study of three siblings with various developmental features and genetic disorders inherited from the father are presented. The results revealed that all children showed an increase in altered chromosome regions inherited from their father. However, only in the case of an increase in repeats in chromosome 8, autism spectrum disorder was diagnosed in a child. Changes in the Y-chromosome, apparently, are not associated with detected developmental disorders in two other children.

Keywords: autism spectrum disorders, psychological studies, bioelectrical activity of the brain, genetic disorders, family case.

Funding: The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR), project number 19-013-00750

For citation: On the Mechanisms of the Occurrence of Autism Spectrum Disorders: a Family Case Report / Tyushkevich S.A., Mamokhina U.A., Danilina K.K., Pereverzeva D.S., Salimova K.R., Gorbachevskaya N.L. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders*, 2020. Vol. 18, no. 2 (67), pp. 32–40. DOI: <https://doi.org/10.17759/autdd.2020180205> (In Russ.).

Введение

Спектр проявлений аутизма очень широкий. Это может быть ребенок с выраженной интеллектуальной недостаточностью или, напротив, с высокими когнитивными способностями, вплоть до одаренности. Может иметь место грубая задержка речевого развития или, наоборот, речь будет не по возрасту развитой и богатой. Объединять все эти случаи будут именно нарушения сферы социального взаимодействия и коммуникации. Кроме того, более 80% людей с РАС имеют сенсорные нарушения [11; 13] и не менее 70% когнитивные [6; 7; 17].

Численность детей с РАС растет с каждым годом [20]. Так, согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваемости США (CDC), количество зарегистрированных случаев увеличилось с 1 на 166 человек в 2004 г. до 1 на 59 в 2018, или 1% в популяции имеют РАС. Причина такого подъема заболеваемости неясна, однако, по всей видимости, речь идет о сочетании многих факторов. Эти факторы условно можно разделить на благоприятные и неблагоприятные, которые будут влиять на понижение или повышение риска развития аутизма. Последние десятилетия ознаменовались выходом рекордного количества научных работ, посвященных проблеме этиологии РАС.

На сегодняшний день принято считать, что РАС является полигенным заболеванием, и поиск генетических маркеров аутизма — одно из центральных направлений в исследованиях, посвященных РАС. В настоящее время выделено свыше 1000 генов, мутации которых могут быть ассоциированы с аутизмом (см. обновленные данные базы AutDB за январь 2020 г.: autism.mindspec.org/autdb). Установлено, что аутистические расстройства связаны с генетическими мутациями, которые могут быть наследственными или вновь возникшими (*de novo*). О генетических причинах РАС говорят данные исследований близнецов, сиблингов и других родственников [5; 10]. Но эта связь непростая и неочевидная.

Сейчас выделены сотни генов, вариации в которых связаны с РАС [14]. Вариация числа копий (CNV) — это разновидность структурной перестройки, включающая изменения в количестве копий определенных участков ДНК, которые могут быть либо удалены, либо продублированы. Как и в случае с другими типами генетических мутаций, некоторые CNV наследуются, тогда как другие спонтанно возникают у потомков и отсутствуют у родительских особей (*de novo*). Такие геномные изменения выявляются в 10% случаев при идиопатическом аутизме [16]. Существуют базы данных SFARI Gene, AutDB, где собрана информация о генах, вариации в которых ассоциированы с аутизмом, — сейчас там более тысячи записей.

В отношении выявления этиологии и патогенеза аутизма рассматриваются наследственные моногенные формы аутизма, которые известны и достаточно изучены. Считается, что до 10% случаев РАС связаны с известными генетическими синдромами, такими как синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой

хромосомой X (Fragile X syndrome), туберозный склероз, синдром Ретта, синдром Ангельмана и т.д. [4; 8; 12].

В сочетании с генетической предрасположенностью не менее важным в патогенезе аутизма признается действие факторов внешней среды на ранних этапах развития ребенка [19]. Наиболее влиятельными в настоящее время считаются факторы, воздействие которых происходит в ранний пренатальный период развития [3; 9]. Этому посвящено множество исследований. Существует множество факторов окружающей среды, которые влияют на патогенез аутизма своими эпигенетическими эффектами [18]. Эти факторы делятся на три категории, включающие внутриутробные, перинатальные и постнатальные факторы риска. Каждая категория выделяет определенный период развития, чувствительный к действию того или иного фактора. Подробный список этих факторов собран в обзоре Tordjman с соавторами [18].

Таким образом, аутизм — это многофакторное расстройство, вызванное генетическими факторами и факторами окружающей среды. Этиологическая гетерогенность, изменчивая пенетрантность и широкая фенотипическая плеiotропия в настоящее время признаны распространенными характеристиками генетики РАС.

В связи с этим представляют значительный интерес подробные описания семейных случаев, в которых обнаруживаются те или иные нарушения генома, сопровождающиеся нарушениями аутистического спектра. В настоящей статье приводятся данные комплексного лонгитюдного психологического и нейрофизиологического исследования трех sibсов с симптомами нарушения развития, у которых обнаружены те или иные генетические нарушения, унаследованные ими от их отца.

Материалы и методы исследования

Испытуемые: мать, отец и трое детей (старший сын А., средняя дочь Б., младший сын В.). Жалобы: нарушение развития у всех детей. Исследование проводилось 4 раза в течение 5 лет. Старшему мальчику в период первого визита было 8 лет 5 мес., во время последнего — 13 лет 4 мес.; девочке было 4 г. 5 мес. и 9 лет 4 мес. во время последнего визита; младшему мальчику в период первого визита было 2 г. 8 мес., во время последнего — 7 лет 7 мес.

Матери во время первого обследования было 33 года, отцу — 34 года. Таким образом, мать родила первого ребенка в 25 лет, последнего — в 30 лет.

Беременность и роды протекали во всех случаях без осложнений. Задержка психоречевого развития наблюдалась у всех детей, причем у среднего ребенка — девочки — она была наиболее заметна и раньше вызвала беспокойство у родителей. На основании консультации психиатра детям были выставлены следующие диагнозы:

А., старший ребенок, мужского пола, — синдром дефицита внимания с гиперактивностью;

Б., средний ребенок, девочка, — ранний детский аутизм;

В., младший из детей, мальчик, — задержка психо-речевого развития.

Психологическое исследование: были использованы методы, входящие в протокол диагностического обследования при подозрении на расстройства аутистического спектра [2].

1. Шкала адаптивного поведения Вайнленд (Vineland Adaptive Behavior Scale — VABS); позволяет выявить общий уровень развития адаптивных навыков, оценивая их по четырем сферам жизнедеятельности: коммуникация, повседневные житейские навыки, социализация, моторные навыки. Средний (нормативный) уровень развития соответствует 100±15 баллам.

2. Тест интеллекта КАВС-II (Kaufman Assessment Battery for Children); позволяет оценить уровень развития невербальных когнитивных способностей в виде общего индекса невербального интеллекта, среднее нормативное значение которого соответствует 100 баллам (±15 баллов).

3. Социально-коммуникативный опросник (SCQ) является основанной на опросе родителей скрининговой методикой, помогающей выявить симптомы, связанные с расстройствами аутистического спектра. Бланк «В течение жизни» заполняется с учетом всей истории развития ребенка, и его использование дает результаты (выше 15 баллов для всех случаев, выше 12 баллов, если есть сопутствующие факторы, такие как наследственная отягощенность), которые могут быть основанием для направления на более подробное обследование.

Нейрофизиологическое исследование: всем испытуемым производили запись ЭЭГ в состоянии покоя (с закрытыми глазами) от 16 электродов, расположенных по системе 10–20% в следующих зонах коры головного мозга: F3, F4, F7, F8, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6, с объединенным ушным электродом (A1 + A2) с помощью системы Neuro-КМ EEG. Не менее 20 безартефактных отрезков длиной в 1 секунду подвергали преобразованию Фурье для определения спектральной мощности для стандартных полос частот (дельта — 1–4 Гц, тета — 4–7 Гц, альфа — 8–13 Гц, бета-1 — 13–20 Гц и бета-2 — 20–30 Гц) и узких частотных полос (1 Гц). Значения сравнивались с нор-

мативной базой данных ЭЭГ типично развивающихся детей, организованных в возрастные группы по 1 году.

Спектральный и когерентный анализ ЭЭГ проводили при помощи программы Brainsys всем испытуемым для каждого из стандартных отведений системы 10–20 % с шагом 1 Гц и для стандартных частотных диапазонов (дельта, тета, альфа, бета-1 и бета-2).

Результаты исследования

После первой консультации родителям было предложено сделать генетическое исследование всем членам семьи. Исследовались микроделеции и микродупликации генома.

1. Генетическое исследование

В ходе генетического обследования у матери генетических аномалий выявлено не было. У отца выявлены четыре перестройки в разных участках хромосом 6, 8 и Y. У старшего сына (А.) выявлена та же перестройка, что и у отца, в длинном плече хромосомы Y. Также у него обнаружены две новые перестройки: в длинном плече хромосомы 1 и коротком плече хромосомы Y. У среднего ребенка — дочери (Б.) выявлена та же мутация, что и у отца, в хромосоме 8. У младшего сына (В.) выявлены те же мутации, что и у отца, в Y-хромосоме (таблица 1). Следует заметить, что в каждом случае произошла дупликация участков хромосом, повторы в которых были выявлены у отца.

2. Психологическое исследование

Дети были обследованы 4 раза в течение 5 лет. В таблице 2 представлены обобщенные результаты психологического обследования на момент первой и последней встречи с семьей.

Испытуемый А. (старший ребенок в семье, мальчик) был обследован четыре раза с помощью следующих методик: Шкала адаптивного поведения Вайнленд, Тест интеллекта КАВС-II, Социально-коммуникативный опросник SCQ. При первом визите родители жаловались на проблемное поведение ребенка. В младшем возрасте они отмечали умеренно выраженную задержку психоречевого развития, гиперактивность, дефицит концентрации внимания, фебрильные судороги. Ребенок не посещал ДООУ, родители много занимались с ним

Таблица 1

Результаты генетического обследования детей и родителей

Локусы	1q21.2	6p22.1, p21.33, p21.32	8q24.23	Yp11.2	Yq11.23	Yq11.1, q11.21
Мать	-	-	-	-	-	-
Отец	-	+	+	+	+	-
А.	+	-	-	-	+	+
Б.	-	-	+	-	-	-
В.	-	-	-	+	+	-

Примечание: Строки соответствуют разным членам семьи, столбцы — локусам, в которых были обнаружены те или иные перестройки. Знак «+» указывает на найденную в данном участке перестройку у конкретного испытуемого.

дома самостоятельно. В массовую школу пошел вовремя, учился по общеобразовательным программам.

Уровень адаптации во всех случаях оценивался как умеренно низкий (82 балла при первой встрече и 77 баллов — последнее измерение). Несмотря на то, что результат в стандартных баллах уменьшился, сырые оценки по каждой отдельной сфере (коммуникация, социализация, повседневные бытовые навыки) с возрастом увеличились. Это связано с возрастанием требований к развитию и автоматизации навыков в течение жизни, то есть снижение стандартных баллов связано с недостаточной скоростью развития навыков, а не с их регрессом. В профиле развития адаптации наиболее сильной стороной у испытуемого А. является сфера коммуникации, наименее развита сфера социализации.

Исследование невербального интеллекта испытуемого А. проводилось дважды: в возрасте 8 лет 5 месяцев и 9 лет 11 месяцев. Индекс невербального интеллекта увеличился с возрастом (с 97 до 110 баллов).

Сумма баллов по SCQ (бланк «в течение жизни») — 3, что свидетельствует об отсутствии признаков аутистических расстройств у испытуемого.

Таким образом, у мальчика не выявлены аутистические нарушения и не нарушен интеллект. При последнем визите в возрасте 13 лет выяснено: мальчик успешно обучается в массовой школе, оказывает сильную помощь родителям в повседневных делах семьи, привязан к своим сестре и брату.

По данным визуального анализа ЭЭГ, в возрасте 8 лет при первом обследовании в ЭЭГ на фоне сформированного возрастного альфа-ритма в височных зонах коры левого полушария был зарегистрирован очаг эпилептиформной активности в виде высокоамплитудных комплексов «острая-медленная волна» с распространением на теменно-височные и затылочные зоны коры левого полушария. При спектральном анализе ЭЭГ отмечено увеличение уровня медленной активности в затылочных и височных зонах коры левого полушария

по сравнению с «возрастной нормой». С возрастом эпилептиформная активность полностью редуцировалась, однако сохранился повышенный уровень дельта-активности в затылочных зонах коры левого полушария головного мозга. Количественные показатели ЭЭГ демонстрировали положительную возрастную динамику.

Испытуемая Б. (средний ребенок в семье, девочка) была трижды обследована с помощью шкалы адаптивного поведения Вайнленд, а также социально-коммуникативного опросника SCQ. При первой встрече родителей волновали выраженные трудности коммуникации, дезадаптивное поведение, значительная задержка психоречевого развития. В возрасте 4,5 лет девочка не посещала ДОУ, занималась дома с родителями. В возрасте 6 лет девочке был выставлен диагноз РАС и назначена нейрорепетитивная терапия.

Во всех возрастах уровень адаптации оценивался как низкий с умеренным дефицитом в 4 года 6 месяцев (50 ст. баллов) и тяжелым дефицитом в 6 лет 9 месяцев (38 ст. баллов). Снижение показателей в последнем обследовании было связано с эпизодом регресса в развитии, произошедшим в возрасте 6 лет (о данном факте сообщила мама), с последующим улучшением к 7 годам, связанным с введением медикаментозной поддерживающей терапии в виде приема респолепта. Были исследованы отдельные области адаптивного поведения и выявлены следующие закономерности. Во всех возрастах наиболее сильной стороной у испытуемой Б. является сфера моторных навыков, наименее развиты сферы социализации и коммуникации. Интересно, что в возрасте 5 лет 11 месяцев отмечалось снижение сырых баллов (1-е обследование — 25 баллов, 2-е обследование — 15 баллов, 3-е — 27 баллов) и общего стандартного балла по шкале «Коммуникация», что указывало на ухудшение в развитии коммуникативных навыков в этом возрастном периоде с последующим улучшением в возрасте 6 лет 9 месяцев.

Социально-коммуникативный опросник (бланк «В течение жизни») заполнялся родителями для воз-

Таблица 2

Обобщенные результаты психологического обследования испытуемых

Испытуемый, возраст (на момент первого и последнего обследования)	Ст. баллы — общий уровень адаптации (на момент первого и последнего обследования)	Значения по SCQ (форма «В течение жизни»)	Оценка невербального интеллекта (на момент первого и последнего обследования)
Испытуемый А.			
8 л. 5 м.	82 ст. балла — ниже среднего уровня	3 балла	97 баллов — средний уровень
13 л. 4 м.	77 ст. баллов — ниже среднего уровня	Отсутствие риска	110 баллов — выше среднего уровня
Испытуемый Б.			
4 г. 6 м.	50 ст. баллов — низкий уровень с умеренным дефицитом	18 баллов Высокий риск	Тест недоступен для проведения из-за выраженных поведенческих проблем
6 л. 9 м.	38 ст. баллов — низкий уровень с глубоким дефицитом		
Испытуемый В.			
2 г. 8 м.	40 ст. баллов — низкий уровень с умеренным дефицитом	14 баллов Пороговое значение	Тест недоступен для проведения из-за выраженных поведенческих проблем
4 г. 11 м.	51 ст. балл — низкий уровень с умеренным дефицитом		

раста Б. 6 лет 9 месяцев. Сумма баллов — 18, что превышает пороговое значение и указывает на высокий риск наличия расстройства аутистического спектра.

У девочки при первом ЭЭГ обследовании был зарегистрирован фрагментарный альфа-ритм в полосе 8–10 Гц в затылочных зонах коры и повышенное содержание бета-1 и, особенно, бета-2 (свыше 3-х стандартных отклонений) активности, больше в теменно-затылочных и лобных зонах коры головного мозга, а также диффузное увеличение уровня медленной активности. Также была отмечена реакция следования за ритмом раздражения в бета-1 и бета-2 полосах частот. Такой тип ЭЭГ сохранялся и в возрасте 5 и 6 лет. В 9 лет на фоне терапии нейролептиками в ЭЭГ снизился уровень бета-2 активности и увеличился уровень бета-1 активности, который в настоящее время превышает 3 стандартных отклонения. Показатели альфа-ритма по частоте в нормативных границах, амплитуда и индекс снижены. Таким образом, ЭЭГ девочки на протяжении всех пяти лет наблюдения демонстрировала паттерн ЭЭГ, характерный для детей с расстройствами аутистического спектра: повышенный уровень медленной активности и бета-активности и дефицит активности альфа-полосы частот [1].

Испытуемый В. (младший ребенок в семье, мальчик) был трижды обследован с помощью Шкалы адаптивного поведения Вайнленд, а также Социально-коммуникативного опросника SCQ. При первом визите родители были обеспокоены задержкой психоречевого развития сына, которая, однако, была менее выраженной, чем у его сестры. Ребенок не посещал ДОУ, при последнем визите мальчик был беспокоен, с ним было трудно установить контакт, он отказывался выполнять задания.

Во всех возрастах уровень адаптации оценивался как низкий с умеренным дефицитом (в 2 года 8 месяцев и 4 года 11 месяцев) и с мягким дефицитом (в 4 года 1 месяц). Такой паттерн связан с замедлением развития моторных и повседневных житейских навыков у В. после 4 лет. Оценивание отдельных областей адаптивного поведения выявило следующие закономерности. Во всех возрастах наиболее сильной стороной у испытуемого В. является сфера повседневных и моторных навыков, наименее развита сфера коммуникации и социализации. Однако линия развития навыков социализации и коммуникации, в отличие от навыков моторной и бытовой сферах, имела непрерывный положительно прогрессирующий характер.

Сумма баллов по SCQ (бланк «В течение жизни») — 14. Учитывая неблагоприятный семейный анамнез по наличию у двух других сибсов особенностей в развитии, данное значение можно рассматривать как достаточное для определения в группу риска по развитию аутистических расстройств.

По данным ЭЭГ, у мальчика пограничные нарушения биоэлектрической активности мозга. Альфа-ритм в целом в нормативных границах, но снижено содержание «эмоционального» тета-ритма, и повы-

шен уровень бета-2 активности. Знаков локальной органической патологии не выявлено.

Было также проведено исследование ЭЭГ родителей. У отца, по данным ЭЭГ-картирования, был обнаружен умеренный дефицит активности альфа- и тета-полосы частот в лобно-центральных зонах коры и достоверный дефицит бета-1 полосы частот в этих зонах коры головного мозга. У мамы, напротив, отмечалось достоверное увеличение уровня бета-1 и бета-2 активности в лобно-центральных зонах коры головного мозга.

Обсуждение

В описанной семье у практически здоровых родителей родились трое детей с теми или иными нарушениями функционирования. Дети родились у молодых родителей, не имевших вредных привычек. Генетический анализ обнаружил различные нарушения генома (CNV) у всех детей, причем три из них были унаследованы ими от отца. Крайне важным является то, что у детей существенно увеличилось количество повторов в тех же участках хромосом, в которых были геномные аномалии у отца. В двух случаях: у дочери и младшего сына это были единственные выявленные аномалии. В отличие от этих двух случаев, в геноме старшего сына, помимо нарушения в Y-хромосоме (такого же, как и у младшего брата и отца), были обнаружены 2 новые мутации: в хромосоме 1 и Y-хромосоме, что может говорить о нестабильности его генома.

В одном случае из трех значительное увеличение унаследованного от отца измененного участка хромосомы 8 можно связать с нарушением функционирования определенных генов этой хромосомы, что проявилось в диагностированном психиатрами и подтвержденном методами психологического обследования расстройстве аутистического спектра. Ранее были описаны наличие расстройств в спектре аутизма у пациентов с присутствием генных нарушений в участке хромосомы 8, близко расположенном к обнаруженному в нашем случае дублированному участку этой хромосомы [15]. ЭЭГ девочки была характерна для детей с РАС: у нее был выраженный дефицит альфа-ритма и существенное увеличение уровня бета-1 и бета-2 активности. ЭЭГ девочки по своему паттерну оказалась близка к ЭЭГ ее матери: в обоих случаях в ЭЭГ преобладали регуляторные нарушения, свидетельствующие о дефиците тормозных процессов в ЦНС. То есть были выявлены дополнительно особенности функционирования ее нервной системы, унаследованные ею от матери, возможно приведшие к такому утяжелению клинической картины.

У старшего и младшего сыновей были выявлены одинаковые мутации в Y-хромосоме, и поскольку клиническая картина детей существенно различалась, нельзя связать эти случаи с выявленной мутацией. Тем более что в литературе ранее не встречалось описание подобных поведенческих нарушений при мутациях в

хромосоме Y. У младшего сына аутистические нарушения были выражены существенно мягче, чем у девочки, и диагноз РАС ему не был выставлен. По данным ЭЭГ, у него были выявлены определенные регуляторные нарушения в виде повышенного уровня бета-2 активности, что характерно для детей с аутистическими расстройствами; нарушения были выражены существенно слабее, чем у сестры, и, по-видимому, были, как и у нее, унаследованы от матери. При этом спектральные характеристики альфа-активности у мальчика были в нормативных границах, что не характерно для детей с РАС.

У старшего ребенка с такой же генетической мутацией в Y-хромосоме, как и у брата, унаследованной от отца, не было обнаружено никаких аутистических проявлений и интеллектуальных нарушений. В ЭЭГ отсутствовали изменения, характерные для РАС, и она существенно отличалась от ЭЭГ его матери и сибсов по этому показателю. Поведенческие проявления у него были, скорее всего, обусловлены резидуально-органическими нарушениями, которые проявлялись в дошкольном и младшем школьном возрасте. В ЭЭГ в этот возрастной период регистрировался очаг эпилептиформной активности в теменно-височных зонах коры левого полушария. В 13 лет наблюдалась практически полная редукция эпилептиформных проявлений в ЭЭГ. Поведенческие нарушения также полностью отсутствовали в этот возрастной период.

В заключение хотелось бы отметить, что это первое описание семейного случая, в котором трое детей имели те или иные нарушения в развитии, причем в двух случаях эти нарушения были выраженными и ассоци-

ровались с РАС и грубой задержкой психоречевого развития. Все члены семьи прошли генетическое обследование, результаты которого показали, что у отца имеется выраженная нестабильность генома: были выявлены нарушения в четырех хромосомах. Сделано исключительно важное наблюдение по данным генетического анализа: все дети унаследовали эти мутации с существенно увеличенным количеством повторов. У старшего ребенка изменения в Y-хромосоме не привели к значительным нарушениям психических функций, однако нестабильность его генома (у него были обнаружены новые геномные нарушения в 6 хромосоме и Y-хромосоме) указывают на существование большой вероятности того, что он может передать их своим потомкам. У девочки очень высока вероятность того, что причиной расстройств аутистического спектра у нее является увеличение участка 8 хромосомы. У младшего ребенка две мутации в Y-хромосоме, унаследованные им от отца, так же как и у старшего брата, вероятно, не связаны с его психическим состоянием. Нейрофизиологические исследования позволяют предположить, что определенное сходство паттернов ЭЭГ матери, дочери и младшего сына может указывать на роль и других генетических факторов в патогенезе этих расстройств, которые требуют более детального генетического анализа.

Таким образом, достаточно полное комплексное генетическое, психологическое и нейрофизиологическое исследование семейного случая позволило разобраться в структуре выявленных нарушений и высказать предположение о возможных их причинах. ■

Литература

1. Горбачевская Н.Л., Мамохина У.А., Вершинина Н.В., Переверзева Д.С., Кобзова М.П., Митрофанов А.А., Сорокин А.Б. Особенности спектральных характеристик ЭЭГ у лиц с расстройствами аутистического спектра // Психиатрия (Москва). 2018. № 78. С. 48–54.
2. Переверзева Д.С., Тюшкевич С.А., Мамохина У.А., Данилина К.К. Комплексный подход к диагностике детей с РАС на примере клинического случая, связанного с мутацией гена FMR1 // Аутизм и нарушения развития. 2017. Т. 15. № 4. С. 42–46. DOI:10.17759/autdd.2017150406
3. Никитина Ю.В. Механизмы формирования аутистического синдрома в пренатальном и раннем постнатальном развитии // Аутизм и нарушения развития. 2017. Т. 15. № 2. С. 65–79. DOI:10.17759/autdd.2017150207
4. Эдельсон С.М. Научные вопросы, связанные с биологией аутизма // Аутизм и нарушения развития. 2019. Т. 17. № 1. С. 4–14. DOI:10.17759/autdd.2019170102
5. Bailey A., Le Couteur A., Gottesman I. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 1995, vol. 25, no. 1, pp. 63–77. DOI:10.1017/s0033291700028099
6. Charman T. et al. IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychological Medicine*, 2011, vol. 41, no. 3, pp. 619–627. DOI:10.1017/S0033291710000991
7. Christensen D.L. et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *Morbidity and mortality weekly report: Surveillance summaries (Washington, D.C.: 2002)*, 2016, vol. 65, no. 3, pp. 1–23. DOI:10.15585/mmwr.ss6503a1
8. Frye R.E., Vassall S., Kaur G., Lewis C., Karim M., Rossignol D. Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review. *Annals of translational medicine*, 2019, vol. 7, no. 23, pp. 792. DOI:10.21037/atm.2019.11.53
9. Gardener H., Spiegelman D., Buka S.L. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 2011, vol. 128, no. 2, pp. 344–355. DOI:10.1542/peds.2010-1036
10. Hallmayer J., Cleveland S., Torres A. et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry*, 2011, vol. 68, no. 11, pp. 1095–1102. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2011.76
11. Leekam S.R., Nieto C., Libby S.J. et al. Describing the Sensory Abnormalities of Children and Adults with Autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 2007, vol. 37, no. 5, pp. 894–910. DOI:10.1007/s10803-006-0218-7
12. Marshall C.R., Noor A., Vincent J.B. et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *American journal of human genetics*, 2008, vol. 82, no. 2, pp. 477–488. DOI:10.1016/j.ajhg.2007.12.009

13. O'Donnell S., Deitz J., Kartin D., Nalty T., Dawson G. Sensory processing, problem behavior, adaptive behavior, and cognition in preschool children with autism spectrum disorders. *American Journal of Occupational Therapy*, 2012, vol. 66, no. 5, pp. 586–594. DOI:10.5014/ajot.2012.0041
14. Pinto D., Pagnamenta A.T., Klei L. et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*, 2010, vol. 466, no. 7304, pp. 368–372. DOI:10.1038/nature09146
15. Santiago-Sim T., Burrage L.C., Ebstein F. et al. Biallelic variants in OTUD6B cause an intellectual disability syndrome associated with seizures and dysmorphic features. *American journal of human genetics*, 2017, vol. 100, no. 4, pp. 676–688. DOI:10.1016/j.ajhg.2017.03.001
16. Sebat J., Lakshmi B., Malhotra D. et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 2007, vol. 316, no. 5823, pp. 445–449. DOI:10.1126/science.1138659
17. Spiker D. Birth order effects on nonverbal IQ scores in autism multiplex families. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2001, vol. 31, no. 5, pp. 449–460. DOI:10.1023/a:1012217807469
18. Tordjman S., Somogyi E., Coulon N. et al. Gene-Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Frontiers in Psychiatry*, 2014, vol. 5, no. 53. DOI:10.3389/fpsy.2014.00053
19. Waye M.M.Y., Cheng H.Y. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2018, vol. 72, no. 4, pp. 228–244. DOI:10.1111/pcn.12606
20. Weintraub K. The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature*, 2011, vol. 479, no. 7371, pp. 22–24. DOI:10.1038/479022a

References

1. Gorbachevskaya N.L., Mamokhina U.A., Vershinina N.V., Pereverzeva D.S., Kobzova M.P., Mitrofanov A.A., Sorokin A.B. Osobennosti spektral'nykh kharakteristik EEG u lits s rasstroistvami avtisticheskogo spektra [Specificities of EEG spectral characteristics in individuals with autism spectrum disorders]. *Psikhiatriya (Moskva) [Psychiatry Moscow]*, 2018, no. 78, pp. 48–54.
2. Pereverzeva D.S., Tyushkevich S.A., Mamokhina U.A., Danilina K.K. Kompleksnyi podkhod k diagnostike detei s RAS na primere klinicheskogo sluchaya, svyazannogo s mutatsiei gena FMR1 [A complex approach in the diagnostics of children with ASD. FMR1 gene mutation clinical case]. *Autizm i narusheniya razvitiya [Autism and developmental disorders (Russia)]*, 2017, vol. 15, no. 4, pp. 42–46. DOI:10.17759/autdd.2017150406
3. Nikitina Yu.V. Mekhanizmy formirovaniya avtisticheskogo sindroma v prenatal'nom i rannem postnatal'nom razviti [Mechanisms of autistic symptom forming in prenatal and early postnatal development]. *Autizm i narusheniya razvitiya [Autism and developmental disorders (Russia)]*, 2017, vol. 15, no. 2, pp. 65–79. DOI:10.17759/autdd.2017150207
4. Edel'son S.M. Nauchnye voprosy, svyazannye s biologiei avtizma [Research Issues Involving the Biology of Autism]. *Autizm i narusheniya razvitiya [Autism and developmental disorders (Russia)]*, 2019, vol. 17, no. 1, pp. 4–14. DOI:10.17759/autdd.2019170102
5. Bailey A., Le Couteur A., Gottesman I. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 1995, vol. 25, no. 1, pp. 63–77. DOI:10.1017/s0033291700028099
6. Charman T. et al. IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychological Medicine*, 2011, vol. 41, no. 3, pp. 619–627. DOI:10.1017/S0033291710000991
7. Christensen D.L. et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *Morbidity and mortality weekly report: Surveillance summaries (Washington, D.C.: 2002)*, 2016, vol. 65, no. 3, pp. 1–23. DOI:10.15585/mmwr.ss6503a1
8. Frye R.E., Vassall S., Kaur G., Lewis C., Karim M., Rossignol D. Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review. *Annals of translational medicine*, 2019, vol. 7, no. 23, pp. 792. DOI:10.21037/atm.2019.11.53
9. Gardener H., Spiegelman D., Buka S.L. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 2011, vol. 128, no. 2, pp. 344–355. DOI:10.1542/peds.2010-1036
10. Hallmayer J., Cleveland S., Torres A. et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry*, 2011, vol. 68, no. 11, pp. 1095–1102. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2011.76
11. Leekam S.R., Nieto C., Libby S.J. et al. Describing the Sensory Abnormalities of Children and Adults with Autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 2007, vol. 37, no. 5, pp. 894–910. DOI:10.1007/s10803-006-0218-7
12. Marshall C.R., Noor A., Vincent J.B. et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *American journal of human genetics*, 2008, vol. 82, no. 2, pp. 477–488. DOI:10.1016/j.ajhg.2007.12.009
13. O'Donnell S., Deitz J., Kartin D., Nalty T., Dawson G. Sensory processing, problem behavior, adaptive behavior, and cognition in preschool children with autism spectrum disorders. *American Journal of Occupational Therapy*, 2012, vol. 66, no. 5, pp. 586–594. DOI:10.5014/ajot.2012.0041
14. Pinto D., Pagnamenta A.T., Klei L. et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*, 2010, vol. 466, no. 7304, pp. 368–372. DOI:10.1038/nature09146
15. Santiago-Sim T., Burrage L.C., Ebstein F. et al. Biallelic variants in OTUD6B cause an intellectual disability syndrome associated with seizures and dysmorphic features. *American journal of human genetics*, 2017, vol. 100, no. 4, pp. 676–688. DOI:10.1016/j.ajhg.2017.03.001
16. Sebat J., Lakshmi B., Malhotra D. et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 2007, vol. 316, no. 5823, pp. 445–449. DOI:10.1126/science.1138659
17. Spiker D. Birth order effects on nonverbal IQ scores in autism multiplex families. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2001, vol. 31, no. 5, pp. 449–460. DOI:10.1023/a:1012217807469
18. Tordjman S., Somogyi E., Coulon N. et al. Gene-Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Frontiers in Psychiatry*, 2014, vol. 5, no. 53. DOI:10.3389/fpsy.2014.00053

19. *Waye M.M.Y. Cheng H.Y.* Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2018, vol. 72, no. 4, pp. 228–244. DOI:10.1111/pcn.12606
20. *Weintraub K.* The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature*, 2011, vol. 479, no. 7371, pp. 22–24. DOI:10.1038/479022a

Информация об авторах

Тюшкевич Светлана Анатольевна, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра, Московский государственный психолого-педагогический университет, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9029-2830>, e-mail: tyushkevichsv@yandex.ru

Мамохина Ульяна Андреевна, младший научный сотрудник научной лаборатории Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра, Московский государственный психолого-педагогический университет, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2738-7201>, e-mail: Uliana.mamokhina@gmail.com

Данилина Камилла Касимовна, научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; младший научный сотрудник научной лаборатории Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра, Московский государственный психолого-педагогический университет, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0396-2884>, e-mail: d-kk@mail.ru

Переверзева Дарья Станиславовна, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра, Московский государственный психолого-педагогический университет, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6881-3337>, e-mail: dasha.pereverzeva@gmail.com

Салимова Ксения Рамизовна, младший научный сотрудник научной лаборатории Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра, Московский государственный психолого-педагогический университет, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-001X>, e-mail: ksalimova@yandex.ru

Горбачевская Наталья Леонидовна, доктор биологических наук, профессор, заведующая научной лабораторией Федерального ресурсного центра по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра, Московский государственный психолого-педагогический университет; профессор кафедры нейро- и патопсихологии развития факультета клинической и специальной психологии ФГБОУ ВО МГППУ; ведущий научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии Федерального бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8558-9007>, e-mail: gorbachevskaya@yandex.ru

Information about the authors

Svetlana A. Tyushkevich, PhD in Psychology, Senior Researcher, Scientific laboratory, Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support to Children with ASD, Moscow State University of Psychology & Education, Moscow Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9029-2830>, e-mail: tyushkevichsv@yandex.ru

Uliana A. Mamokhina, Junior Researcher, Scientific laboratory, Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support to Children with ASD, Moscow State University of Psychology & Education, Moscow Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2738-7201>, e-mail: Uliana.mamokhina@gmail.com

Kamilla K. Danilina, Researcher, Research and Clinical Center of Pediatric psychoneurology of Moscow Department of Public Health; Junior Researcher, Scientific laboratory, Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support to Children with ASD, Moscow State University of Psychology & Education, Moscow Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0396-2884>, e-mail: d-kk@mail.ru

Daria S. Pereverzeva, PhD in Psychology, Senior Researcher, Scientific laboratory, Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support to Children with ASD, Moscow State University of Psychology & Education, Moscow Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6881-3337>, e-mail: dasha.pereverzeva@gmail.com

Ksenia R. Salimova, Junior Researcher, Scientific laboratory, Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support to Children with ASD, Moscow State University of Psychology & Education, Moscow Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-001X>, e-mail: ksalimova@yandex.ru

Natalia L. Gorbachevskaya, Doctor of Biology, Professor, Head of Research Laboratory, Federal Resource Center for Organization of Comprehensive Support to Children with ASD, Moscow State University of Psychology and Education; Leading Researcher, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8558-9007>, e-mail: gorbachevskaya@yandex.ru

Получена 15.05.2020
Принята в печать 16.05.2020

Received 15.05.2020
Accepted 16.05.2020