

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
SCIENTIFIC RESEARCH

Факторы, влияющие на успешность преодоления расстройств аутистического спектра

Н.Л. Горбачевская*,
ФГБОУ ВО МГППУ, ФГБНУ НЦПЗ,
Москва, Россия,
gorbachevskaya@yandex.ru

Д.С. Переверзева**,
ФГБОУ ВО МГППУ,
Москва, Россия,
dasha_pereverzeva@rambler.ru

В.Ю. Воинова***,
МНИИ педиатрии и детской хирургии
Минздравсоцразвития,
Москва, Россия.
vivoinova@yandex.ru

Для цитаты:

Факторы, влияющие на успешность преодоления расстройств аутистического спектра / Горбачевская Н.Л. [и др.] // Аутизм и нарушения развития. 2016. Т. 14. № 4. С. 39–50. doi: 10.17759/autdd.2016140407

* *Горбачевская Наталья Леонидовна*, доктор биологических наук, профессор, руководитель Научно-образовательного центра «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный психолого-педагогический университет» (НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» МГППУ); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, e-mail: *gorbachevskaya@yandex.ru*

** *Переверзева Дарья Станиславовна*, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» МГППУ, e-mail: *dasha_pereverzeva@rambler.ru*

*** *Воинова Виктория Юрьевна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России», Москва, Россия, e-mail: *vivoinova@yandex.ru*

А.Б. Сорокин*,
ФГБОУ ВО МГППУ, ФГБНУ НЦПЗ,
Москва, Россия
sorokin@gmx.ru

А.А. Коваль-Зайцев**,
ФГБНУ НЦПЗ, ФГБОУ ВО МГППУ,
Москва, Россия,
koval-zaitsev@mail.ru

К.Р. Салимова***,
ФГБОУ ВО МГППУ,
Москва, Россия,
ksalimova@yandex.ru

С.А. Тюшкевич****,
ФГБОУ ВО МГППУ,
Москва, Россия
mylist@inbox.ru

М.П. Кобзова*****,
ФГБНУ НЦПЗ,
Москва, Россия,
kobzovamp@gmail.com

К.К. Данилина*****,
ФГБОУ ВО МГППУ,
Москва, Россия,
d-kk@mail.ru

У.А. Мамохина*****,
ФГБОУ ВО МГППУ,
Москва, Россия,
uliana.mamokhina@gmail.com

* *Сорокин Александр Борисович*, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» МГППУ; Москва, Россия, e-mail: sorokin@gmx.ru

** *Коваль-Зайцев Алексей Анатольевич*, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник Научного центра психического здоровья, доцент кафедры нейро- и патопсихологии развития факультета клинической и специальной психологии МГППУ, Москва, Россия, e-mail: koval-zaitsev@mail.ru

*** *Салимова Ксения Рамизовна*, младший научный сотрудник НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» МГППУ; Москва, Россия, e-mail: ksalimova@yandex.ru

**** *Тюшкевич Светлана Анатольевна*, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» МГППУ, Москва, Россия, e-mail: mylist@inbox.ru

***** *Кобзова Мария Петровна*, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии Научного центра психического здоровья, Москва, Россия, e-mail: kobzovamp@gmail.com

***** *Данилина Камилла Казимовна*, младший научный сотрудник НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» МГППУ; Москва, Россия, e-mail: d-kk@mail.ru

***** *Мамохина Ульяна Андреевна*, младший научный сотрудник НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» МГППУ; Москва, Россия, e-mail: uliana.mamokhina@gmail.com

И.Ю. Юров*,
ФГБНУ НЦПЗ,
Москва, Россия,
ivan_iourov@yahoo.com

С.Г. Ворсанова**,
МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития,
Москва, Россия,
svorsanova@mail.ru

Ю.Б. Юров***,
ФГБНУ НЦПЗ,
Москва, Россия,
y_yurov@yahoo.com

Не более 10–20 % детей с аутизмом, став взрослыми, могут приспособиться к относительно самостоятельной жизни. Несмотря на большое число публикаций, посвященных аутизму, относительно мало работ исследуют особенности выхода и патоморфоз психических и когнитивных нарушений у людей с аутистическими нарушениями. Лишь небольшое число лонгитюдных исследований позволяет представить, что происходит в старшем возрасте с людьми, имеющими расстройства аутистического спектра (РАС). Для проведения эффективных коррекционных мероприятий с детьми с аутистическими нарушениями необходимо выявление предикторов успешности преодоления расстройств. Основой для исследования, проведенного группой психологов и нейробиологов, явилось предположение, что информация об особенностях нарушений базовых нейробиологических механизмов у людей с аутистическими расстройствами должна определять тактику помощи. Выявлены генетические, нейрофизиологические и психологические факторы, обуславливающие более успешное преодоление этих расстройств у детей.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, психические нарушения, когнитивные нарушения, ЭЭГ-картирование, хромосомный мозаицизм, молекулярное кариотипирование.

В обзоре Патриции Ховлин с соавт. (Howlin P., Magiati I., Charman T.) приводятся данные о том, что от 10 до 20 % детей, имеющих расстройства аутистического спектра, могут во взрослом возрасте вести относительно самостоятельную жизнь [8]. Это стало возможным в связи с эффективной деятельностью социальных институтов в развитых странах. Однако большинство из них живут в общинах под присмотром социальных работников. Трудоустроенные люди с расстройствами аутистического спектра в основном занимаются подсобными работами, только единицы имеют работу в соответствии с их интеллектуальным потенциалом. И это несмотря на то, что подобный исход относится только к пациентам с высоким уровнем интеллекта (больше 70). В большинстве случаев отмечается неблагоприятный исход, который подразумевает отсутствие какой-либо деятельности и жизнь в семье, клиниках и специальных интернатах.

До сих пор не ясна связь выраженности аутистических симптомов в раннем детстве и прогноза. В целом отмечается лучший исход у мальчиков, но это, вероятно, обусловлено тем, что среди высокофункциональных аутистов соотношение мальчиков и девочек достигает 14:1. Два наиболее значимых фактора — это уровень интеллекта и раннее речевое развитие. Однако даже при самом хорошем варианте трудности социальной коммуникации сохраняются, и самостоятельное функционирование возможно лишь при активной помощи окружающих.

В основном, РАС являются группой генетически гетерогенных заболеваний, их генетическая природа сложна и разнообразна, а путей патогенеза может быть множество. По-видимому, во всех случаях в той или иной степени страдают врожденные поведенческие программы: речевые, социальные и др. Предполагается, что около 90 %

* *Юров Иван Юрьевич*, доктор биологических наук, заведующий лабораторией Научного центра психического здоровья, Москва, Россия, e-mail: *ivan_iourov@yahoo.com*

** *Ворсанова Светлана Григорьевна*, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России», Москва, Россия, e-mail: *svorsanova@mail.ru*

*** *Юров Юрий Борисович*, доктор биологических наук, профессор, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, e-mail: *y_yurov@yahoo.com*

заболеваний аутистического спектра являются генетически детерминированными [5]. Для понимания нейробиологии аутизма в качестве экспериментальных моделей используют моногенные заболевания, при которых один ген отвечает не только за развитие когнитивного дефекта, но и связан (напрямую или опосредованно) с проявлениями аутизма. Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FRAXA), может являться одним из примеров моногенного заболевания, сочетающего снижение интеллекта и среднюю степень выраженности РАС. Предварительные данные, полученные в ходе клинических испытаний медикаментозной коррекции, основанной на патогенезе этого заболевания, демонстрируют снижение уровня избегания социального взаимодействия, повышение социальной коммуникации и снижение частоты стереотипных действий у взрослых больных с FRAXA [6]. Эти результаты позволяют надеяться, что успешно подобранное фармакологическое воздействие приведет к смягчению или элиминированию некоторых аутистических черт, что, несомненно, будет способствовать более успешной социальной адаптации. Таким образом, дальнейшее изучение поведенческих особенностей, нейробиологических и молекулярных основ синдромальных форм, в клинической картине которых встречается РАС, позволят приблизиться к пониманию такого сложного поведенческого заболевания как аутизм.

Последние исследования нейропатологии при аутизме показывают нарушение развития мозга в целом, хотя отмечается, что за конкретные нарушения могут быть ответственны зоны коры, ассоциирующиеся с поврежденными функциями. Не исключено также, что нарушения функционирования высших отделов коры могут носить вторичный характер. Так, например, отсутствие речевого опыта уже само по себе может приводить к нарушению созревания высших корковых центров. Эта гипотеза патогенеза аутизма представляет особый интерес в свете исследований нарушения связей между отделами нервной системы.

Цель исследования

Целью исследования, проведенного группой московских нейробиологов и психологов, было определение предикторов успешности преодоления расстройств аутистического спектра, что необходимо для организации адекватных коррекционных мероприятий.

Основной **гипотезой** исследования было предположение, что особенности нарушения базовых

нейробиологических механизмов должны определять тактику помощи больным с аутистическими расстройствами.

Материал и методы исследования

Исследовались факторы, влияющие на преодоление расстройств аутистического спектра, в двух независимых популяциях детей и подростков. Первая популяция включала 107 детей с РАС в возрасте 7–10 лет, вторая — 75 индивидуумов с РАС в возрасте от 3 до 23 лет.

Уровень психомоторного развития определялся с помощью психолого-образовательного теста (РЕР) [13], который позволял оценить 7 когнитивных и 5 аутистических сфер, оценка глубины аутизма проводилась по 15 функциональным шкалам CARS [14], также оценивалась выраженность аутистических расстройств с помощью опросников WADIC [18] и «Опросника для родителей». Всем детям проводилось ЭЭГ-картирование. 65 родителей детей с ДА заполнили опросник Schizotypal Personality Questionnaire SPQ [12]. В соответствии с протоколом детям с предположением о наличии генетических нарушений проводилось то или иное генетическое исследование.

В качестве контрольных групп были выбраны группы здоровых детей (100 детей) и группа детей с синдромом Дауна (10 детей) того же психомоторного возраста, что и дети с РАС. Данные ЭЭГ-картирования сравнивались с нормативной базой ЭЭГ-данных.

Результаты исследования

Зависимость успешности социальной адаптации от уровня психомоторного развития

В зависимости от уровня психомоторного развития, определяемого с помощью РЕР, все больные были разделены на 3 группы. Наилучший исход в младшем школьном возрасте имела группа детей с близким к норме уровнем развития. Эти дети обучались преимущественно в массовых школах, часть из них обучались индивидуально в силу имеющихся нарушений социальной адаптации. В клинической картине у детей данной группы наблюдалась либо неврозоподобная, либо психопатоподобная симптоматика. Первая проявлялась различными навязчивыми мыслями вычурного характера и навязчивыми движениями, различными страхами, порой также вычурными. Вторая же про-

являлась аутистическими фантазиями, у части детей выявляли гипердинамический синдром, элементы субкататонических расстройств. Аутистические расстройства проявлялись некоторой стереотипностью поведения и расстройствами коммуникации, что приводило к определенным трудностям социальной адаптации. У части детей отмечалась аффективная нестабильность различной степени выраженности.

Группа детей со средним уровнем психомоторного развития (коэффициент интеллекта 70–90) обучались либо в коррекционных классах массовых школ, либо во вспомогательных школах, часть из этих детей обучались индивидуально. В клинической картине у детей данной группы также наблюдалась выраженная неврозоподобная и психопатоподобная симптоматика. В этой группе отмечены и более выраженные проявления гипердинамического синдрома с полевым поведением, разной степени выраженности кататонические и субкататонические расстройства, нестабильный аффект. У части детей данной группы наблюдались нарушения произношения отдельных звуков, смазанность речи, особая ее тембровая окраска. Аутистические расстройства проявлялись заметной стереотипностью поведения и расстройствами коммуникации, нарушенной социальной адаптацией.

Дети с наиболее тяжелыми когнитивными нарушениями обучались в специальных вспомогательных школах-интернатах либо в специальных учебных заведениях, в части случаев они были признаны необучаемыми в силу грубых проявлений олигофреноподобного или псевдоорганического дефекта. В клинической картине у детей этой группы наблюдалась неврозоподобная (в виде примитивных навязчивостей) и грубая кататоническая симптоматика, выраженное полевое поведение, отчетливые аффективные колебания. У всех детей данной группы имелись нарушения звукопроизношения и тембровой окраски речи, у ряда больных наблюдались проявления элективного мутизма. Аутистические расстройства были резко выраженными и проявлялись грубой стереотипностью поведения, значительными расстройствами коммуникации, выраженной социальной дезадаптацией и социальной неадекватностью.

Исследование показало, что большинство заданий вызывали значительные затруднения, а части испытуемых подчас были малодоступны. Исследование корреляции выраженности психомоторных нарушений и аутистических расстройств, оцениваемых с помощью CARS, показали высокий уровень корреляции, что дает основание рас-

сматривать степень выраженности аутизма как показатель тяжести заболевания.

Таким образом, наилучший уровень социальной адаптации с наименее выраженными расстройствами аутистического спектра в младшем школьном возрасте имели дети с близким к нормативному уровнем психомоторного развития. Только эти дети могли обучаться по программе массовой школы, хотя и нуждались в определенной социальной поддержке.

Особенности зрительного восприятия и зрительной когнитивной функции у детей и подростков с РАС

Для выявления черт когнитивного развития, от которых может зависеть успешность психосоциальной адаптации детей с РАС, была разработана карта оценки зрительной когнитивной функции, которая включала три основных блока: диагностику общих особенностей зрительного поведения; диагностику процесса предметного опознавания; диагностику зрительного контроля и управления движением.

Общая оценка состояния зрительного восприятия с помощью патопсихологических средств показала неодинаковый вектор выявленных различий между детьми с типичным развитием и детьми с разными видами когнитивного дизонтогенеза. Всего по данной методике было обследовано 20 детей с аутизмом в возрасте от 3 до 7 лет, 5 детей с аутизмом в возрасте от 14 до 19 лет, 10 детей с синдромом Дауна и 20 нормативно развивающихся дошкольников. Протокол исследования включал оценку по стандартизированной методике РЕР, которая позволила уравнивать экспериментальные и контрольные группы по уровню психомоторного развития, оценку тяжести аутистических расстройств по методике CARS, сбор анамнеза и оценку зрительной когнитивной функции. Включение группы детей с синдромом Дауна в настоящее исследование было обусловлено тем, что при наличии стойкого когнитивного дефицита дети и взрослые с данным синдромом, как правило, хорошо адаптированы в социальной и общественной жизни.

Согласно полученным результатам аутистические нарушения сопровождаются неравномерным профилем когнитивного развития, который проявляется в избыточных способностях к распознаванию детализированных изображений и в снижении способности к целостной обработке информации. В результате в основу предметного опознавания помещается абстрактный признак объекта, который становится доминантой восприятия. По всей видимости, трудности интеграции, с одной стороны, и

высокие способности к восприятию геометризованных несмысловых изображений, с другой, достигая определенного соотношения, формируют некоторый специфический паттерн, особую когнитивную стратегию, трудно поддающуюся изменению. Исследование подростков и взрослых людей с аутизмом показало, что с возрастом этот когнитивный стиль сохраняется. Было также показано, что степень выраженности подобной стратегии высоко коррелировала с тяжестью аутистических расстройств.

Принципиальным моментом, на наш взгляд, является тот факт, что прогностически неблагоприятным признаком оказывается не просто дефицит когнитивных способностей, а своеобразное сочетание усиления способностей к переработке абстрактной, геометризованной, несмысловой информации и грубого снижения возможностей целостного восприятия.

Вторым фактором, влияющим на успешность социальной адаптации, является наличие в анамнезе нормативного или приближающегося к нормативному **периода исследовательской активности предметного мира**.

Предметная деятельность, проявляющаяся во всестороннем исследовании объектов окружающего мира с участием различных сенсорных модальностей, является основой построения целостного образа объекта. Ограничение этой активности в сензитивный период развития, замена исследовательской активности стереотипными формами деятельности, связанными со стремлением к получению повторяющихся ощущений, становится одной из причин формирования фрагментарного образа объекта. Это, в свою очередь, может являться одним из факторов своеобразия речевой и коммуникативной деятельности и может быть расценено как прогностически неблагоприятный признак для психосоциальной адаптации таких больных в будущем.

Еще одной типичной трудностью людей с аутизмом, которая, на наш взгляд, может быть результатом нарушения базовых системных механизмов переработки информации, является **неспособность к непрерывной коррекции движения в зависимости от меняющихся условий среды**. В этом случае компенсаторной стратегией становится попытка минимизировать элементы, которые должны быть вовлечены в действие и стремление избегать ситуаций, требующих динамической координации, и использование в этом случае готовых стереотипов движений. Характерно, что данный паттерн не наблюдался ни в группе нормативных детей раннего возраста, ни у детей с синдромом Дауна. Эта особенность является прогностически неблагоприятным признаком с точки

зрения возможностей преодоления аутистических расстройств.

Факторы, влияющие на успешность психосоциальной адаптации детей с РАС

На основании проведенного исследования были выделены следующие факторы, от реализации которых зависят возможности психосоциальной адаптации детей с аутизмом:

- равномерный или приближающийся к равномерному общий профиль развития психомоторных навыков;
- отсутствие специфических трудностей зрительно-моторной интеграции, проявляющихся в нарушении предвосхищающей готовности к действию с объектами внешнего мира;
- наличие в анамнезе нормативного периода исследовательской активности предметного мира;
- целостный характер предметного образа.

Эти данные необходимо учитывать при построении коррекционной программы, поскольку от успешного развития этих сфер зависят возможности общей адаптации пациентов с данным синдромом.

Связь тяжести заболевания со временем манифестации

Исследование анамнестических сведений о времени начала заболевания позволило выявить достоверную связь времени начала заболевания с его тяжестью. Наиболее тяжелые формы течения заболевания обнаружены при начале его в период от 10 до 20 месяцев жизни. Дети с близким к норме когнитивным развитием заболевают преимущественно после 36 месяцев жизни.

Особенности ЭЭГ, коррелирующие с лучшим выходом у детей с РАС

Результаты проведенного нейрофизиологического исследования позволили описать паттерн изменений ЭЭГ у детей с аутистическими расстройствами. Как в общей группе детей, так и в подгруппах с разным уровнем психомоторного развития отмечается повышенный уровень бета-активности на фоне снижения мощности активности в альфа-полосе частот. При этом у детей с более выраженной тяжестью состояния и более ранним началом заболевания отмечается значительное отличие ЭЭГ от ЭЭГ здоровых сверстников, преимущественно выражающееся в более высоком уровне бета-2 активности.

Кроме того, было показано, что результаты выполнения патопсихологических методик, общий балл по РЕР и CARS и возраст начала заболевания коррелируют с данными спектрального

анализа ЭЭГ. Отмечается сходный паттерн зависимости: чем лучше результаты выполнения заданий, выше балл по PEP и ниже балл по CARS, а также, чем позже началось заболевание, тем ниже уровень бета-активности в ЭЭГ, и тем выше уровень активности в узкой полосе частот 4–5 Гц.

Сходные результаты были получены и для группы детей с РАС в возрасте от 2 до 20 лет. В этой выборке детей с РАС было показано, что независимо от их возраста тяжесть аутистических проявлений, определяемая с помощью опросников, также положительно коррелировала с уровнем бета-активности и отрицательно с индексом активности в полосе 3–5 Гц. Было определено, что клиническое уменьшение психотической симптоматики у больных на фоне нейрорелептической терапии коррелирует со снижением уровня бета-активности, что свидетельствовало о снижении уровня возбуждения коры головного мозга. Кроме того, удалось исследовать корреляты нарушения речевой функции при сравнении двух групп детей с РАС с наличием речевого регресса и без него. Был выявлен дефицит значений абсолютной мощности в диапазоне 9–10 Гц в центрально-височных зонах коры левого полушария. Это хорошо согласуется с ведущей ролью левого полушария в формировании речи [2].

Таким образом, были выявлены ЭЭГ предикторы успешности преодоления РАС в виде близкого к норме уровня бета-2 и альфа-активности. Кроме того, успешность социальной адаптации положительно коррелировала с уровнем медленной активности в полосе 3–5 Гц.

Диагностические биомаркеры аутистических расстройств по данным генетического исследования

Проведенное генетическое исследование детей с аутизмом и их матерей показало, что хромосомные аномалии и варианты наследуются вместе с аутистическими расстройствами, являясь семейными биомаркерами генетических процессов, связанных с патогенезом аутизма [16; 17]. Молекулярно-цитогенетический метод обнаружил, что большинство хромосомных аномалий и вариантов наследовалось по материнской линии [17]. Выявлено повышение частоты когнитивных нарушений и спонтанных аборт у матерей детей с аутизмом. Исследование с помощью опросника Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) [12], включающего 74 утверждения, основанные на диагностических критериях DSM-IV, показало, что у 34 % родителей детей с РАС суммарный балл по шкале превышал установленные критерии и позволял отнести данных лиц к категории шизотипических расстройств. Было высказано пред-

положение, что комплексное нарушение функциональной активности генов, расположенных около гетерохроматиновых районов различных хромосом [10; 16; 17], может быть связано с патологическими процессами, лежащими в основе аутистических расстройств. Наиболее тяжелые формы аутистических расстройств с плохим выходом наблюдались при хромосомных аномалиях. Оказалось, что подобные геномные нарушения наблюдаются и при других заболеваниях мозга, таких как болезнь Альцгеймера и атаксия-телеангиэктазия [9–11]. Это может являться новым общим патогенетическим механизмом наследственных психических заболеваний [9]. Другим патогенетическим механизмом может быть низкопроцентный хромосомный мозаицизм, который выявляется в 3–5 % у детей с умственной отсталостью и в 5–15 % при аутизме [1; 3; 10; 11; 19]. Анализ механизмов образования мозаицизма у детей с аутизмом был основан на применении современных технологий для оценки хромосомной нестабильности в пре- и постнатальном периодах [10; 11; 15]. В связи с высокой распространенностью мозаичных форм хромосомных аномалий в современной фундаментальной и прикладной биомедицине возникает вопрос о механизмах образования этой формы патологической вариации генома [9; 11]. Для решения этой задачи был проведен сравнительный анализ вариаций хромосомного набора с использованием специально разработанных высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических технологий (многоцветовая FISH, интерфазное многоцветовое окрашивание или ICS-MCB), [11; 15] в нормальных эмбриональных тканях ($n=12$) и образцах лимфоцитов периферической крови детей с аутизмом ($n=160$). В совокупности было проведено исследование примерно 2 миллионов клеток. Сравнение проводилось с помощью индекса хромосомной нестабильности — численного показателя, позволяющего оценивать эффект мозаицизма в контексте всего генома при FISH исследовании нескольких хромосом. Нестабильность наблюдалась во всех эмбриональных тканях, и ее индекс составлял 1,45. Случаи, связанные с немозаичными хромосомными аномалиями или с большим содержанием аномальных клеток, исключались из исследования, поскольку была установлена достоверная ассоциация между ними и внутриутробной гибелью плода. Низкопроцентный мозаицизм был обнаружен у 16 % детей с аутизмом. Мозаичные хромосомные аномалии как в эмбриональных тканях, так и у детей, были представлены анеупloidией хромосом 15, 18 и X. Индекс хромосомной нестабильности в случаях мозаицизма в постнатальном периоде составил 1,24 и статистически не отличался

от обнаруженного в тканях плода. Таким образом, с высокой долей вероятности можно предполагать, что случаи низкопроцентного хромосомного мозаицизма в постнатальном периоде являются результатом хромосомной нестабильности, образующейся на ранних стадиях внутриутробного развития. В норме аномальные эмбриональные клетки подвергаются апоптозу [10], однако этот процесс может нарушаться. Предлагаемый механизм возникновения хромосомного мозаицизма позволяет также учитывать внешние анеугенные факторы, так как их воздействие может стимулировать пролиферацию аномальных клеток или нарушать процесс апоптоза. Помимо этого, были также исследованы геномные микроперестройки, которые связаны с возникновением мозаицизма (потеря (делеция) или удвоение (дупликация) генов-регуляторов клеточного цикла и апоптоза в тканях головного мозга), с использованием метода высокоразрешающего сканирования генома — серийной сравнительной геномной гибридизации [10]. Было обнаружено, что у 8 % детей с аутизмом имеются микроделеции и микродупликации длинных плеч хромосом 15, 17 и X (100–300 тысяч пар нуклеотидов), затрагивающие гены, кодирующие митоген-активируемые протеинкиназы (3 гена), онкосупрессоры (3 гена), а также элементы WNT-сигнального каскада (2 гена) являются необходимыми для поддержания стабильности генома в ходе митотического деления клетки, изменение экспрессии которых приводит к различным формам хромосомной нестабильности (анеуплоидии). Следовательно, обоснован вывод, что делеции и дупликации соответствующих генов ассоциированы с мозаицизмом. Учитывая высокую частоту хромосомного мозаицизма среди детей с аутизмом и в тканях эмбрионального мозга [19], аномалии митоза приводят к повышенному числу анеуплоидных клеток, пролиферирующих из-за нарушений апоптоза. Результатом этих патологических процессов является мозаичная анеуплоидия у детей, страдающих аутизмом.

В нашей работе мы также использовали методы молекулярного кариотипирования (array CGH) на ДНК-микрочипах [4]. При помощи молекулярного кариотипирования обследованы 50 детей с идиопатическим аутизмом. В 44 случаях из 50 (88 %) были выявлены различные аномалии и

вариации генома (CNV — *copy number variations*). В 34 случаях из 44 были обнаружены несбалансированные геномные перестройки, включающие делеции, дупликации, субтеломерные перестройки, а также сочетанные геномные нарушения. Эти данные позволяют предположить, что нарушения генома, не выявляемые обычными методами анализа хромосом, у детей с аутизмом встречаются часто. Исследования геномных и хромосомных нарушений у детей с аутистическими расстройствами и трудностями в обучении с применением комплекса современных молекулярно-цитогенетических и геномных технологий необходимы для проведения дифференциальной нейробиологической диагностики и научно обоснованной медицинской и психологической коррекции нарушений психики.

Заключение

Проведенное мультидисциплинарное исследование позволило выявить факторы, которые способствуют более успешному преодолению расстройств аутистического спектра. К ним можно отнести близкий к нормативному уровень психомоторного развития, наличие в анамнезе нормативного периода исследовательской активности предметного мира, целостный характер предметного образа. Была показана связь времени начала заболевания с его тяжестью: наиболее тяжелые формы течения заболевания обнаружены при начале его в период от 10 до 20 месяцев жизни. Это требует сдвигов сроков помощи ко времени начала заболевания, поскольку от этого зависит возможность будущей социальной адаптации пациентов.

По данным сравнительного ЭЭГ-картирования, предикторами успешности преодоления РАС были близкие к норме мощностные характеристики бета-2 и альфа-активности. Цитогенетическое исследование, выявившее у части у детей с аутизмом численные хромосомные аномалии в виде низкопроцентного мозаицизма, позволило высказать предположение о том, что в основе аутистических расстройств могут лежать нарушения процессов контроля за ростом и развитием нервной ткани. ■

Литература

1. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Демидова И.А., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Кравец В.С., Берешева А.К., Колотий А.Д., Саприна Е.А., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Аутистические расстройства и хромосомные вариации в семьях детей с аутизмом // Психиатрия. 2010. № 3.
2. Лурия А.Р. Лекции по общей психологии. СПб., 2007.
3. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Генетические механизмы нарушения психики: хромосомные и геномные болезни // Электронный журнал «Психологическая наука и образование» PSYEDU.RU/www.psyedu.ru. 2010. № 5.
4. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Сильванович А.П., Юров Ю.Б. Генетические аспекты психологических и поведенческих нарушений у детей с аутистическими расстройствами и трудностями в обучении: диагностика геномных и хромосомных нарушений с использованием ДНК-микрочипов // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 3; URL: <http://www.science-education.ru/103-6449>.
5. Benvenuto A., Moavero R., Alessandrelli R., Manzi B., Curatolo P. Syndromic autism: causes and pathogenetic pathways // World J Pediatr. 2009. V. 5. № 3.
6. Budimirovic D.B., Kaufmann W.E. What can we learn about autism from studying Fragile X Syndrome? // Dev Neurosci. 2011. № 33.
7. Levy S.E., Mandell D.S., Schultz R.T. Autism // Lancet. 2009. V. 374. № 9701.
8. Howlin P., Magiati I., Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism // Am J Intellect Dev Disabil. 2009. V. 114. № 1.
9. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal mosaicism goes global // Molecular Cytogenetics. 2008. V. 1.
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Current Genomics. 2008. V. 9. № 7.
11. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T. et al. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // Human Molecular Genetics. 2009. V. 18. № 14.
12. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria // Schizophr Bull. 1991. V. 17. № 4.
13. Schopler E., Reichler R.J., Bashford A., Lansing M.D., Marcus L.M. Psychoeducational Profile-Revised (PEP-R): V. I. Baltimore, 1979.
14. Schopler E., Reichler R.J., Renner B.R. The childhood autism rating scale (CARS) for diagnostic screening and classification of autism. N.Y., 1986.
15. Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Sharonin V.O., Soloviev I.V., Yurov Y.B. FISH analysis of microaberrations at telomeric and subtelomeric regions in chromosomes of children with mental retardation // Am J Hum Genet. 1998. V. 63. № suppl 4.
16. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Demidova I.A. et al. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders // Neurosci Behav Physiol. 2007. V. 37. № 6.
17. Vorsanova S.G., Voinova V.Yu., Yurov I.Yu., Kurinnaya O.S., Demidova I.A., Yurov Y.B. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of mothers of children with autism: a search of familial genetic markers of autistic disorders // Neuroscience and Behavioural Physiology. 2010. V. 40. № 7.
18. Wing L. Autistic Disorder Interview. L., 1985.
19. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // J Med Genet. 2007. V. 44. № 8.

Factors influencing the success of autism spectrum disorders overcoming

N.L. Gorbachevskaya*,

Moscow State University of Psychology & Education,
Mental Health Research Center,
Moscow, Russia
gorbachevskaya@yandex.ru

D.S. Pereverzeva**,

Moscow State University of Psychology & Education,
Moscow, Russia
dasha_pereverzeva@rambler.ru,

V.Yu. Voinova***,

Research Clinical Institute of Pediatrics
named after Academician Yuri Veltishchev,
Health and Social Welfare Ministry,
Moscow, Russia
vivoiova@yandex.ru

A.B. Sorokin****,

Moscow State University of Psychology & Education,
Mental Health Research Center,
Moscow, Russia
sorokin@gmx.ru

A.A. Koval-Zaitsev*****,

Moscow State University of Psychology & Education,
Mental Health Research Center,
Moscow, Russia
koval-zaitsev@mail.ru

K.R. Salimova*****,

Moscow State University of Psychology & Education,
Moscow, Russia
ksalimova@yandex.ru

For citation:

Gorbachevskaya N.L., Pereverzeva D.S., Voinova V.Yu., Sorokin A.B. [et al.] Factors influencing the success of autism spectrum disorders overcoming. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders (Russia)*, 2016. Vol. 14. No. 4 (53). Pp. 39–50 (In Russ., abstr. in Engl.). doi: 10.17759/autdd.2016140407

* *Gorbachevskaya Natalia Leonidovna*, D.Sc. in biology, professor, Head of Research & Educational Center (R&EC) «Neurobiological Diagnostics of Hereditary Mental Disorders of Children and Adolescents», Federal state budgetary educational institution of higher education «Moscow State University of Psychology & Education» (MSUPE); leading researcher, Federal state budgetary scientific institution «Mental Health Research Center», Moscow, Russia, e-mail: gorbachevskaya@yandex.ru

** *Pereverzeva Daria Stanislavovna*, Ph.D. in psychology, Senior Researcher, R&EC «Neurobiological Diagnostics of Hereditary Mental Disorders of Children and Adolescents» MSUPE, e-mail: dasha_pereverzeva@rambler.ru

*** *Voinova Viktoriya Yurievna*, M.D., leading researcher, Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yuri Veltishchev, Health and Social Welfare Ministry, Moscow, Russia, e-mail: vivoiova@yandex.ru

**** *Sorokin Aleksander Borisovich*, Ph.D. in biological sciences, leading researcher, R&EC «Neurobiological Diagnostics of Hereditary Mental Disorders of Children and Adolescents» MSUPE; Moscow, Russia, e-mail: sorokin@gmx.ru

***** *Koval-Zaitsev Aleksey Anatolievich*, Ph.D. in psychology, Senior Researcher, Mental Health Research Center, assistant professor, chair of developmental patho and neuropsychology, Department of Clinical & Special Psychology, MSUPE, Moscow, Russia, e-mail: koval-zaitsev@mail.ru

***** *Salimova Ksenia Ramisovna*, junior researcher, R&EC «Neurobiological Diagnostics of Hereditary Mental Disorders of Children and Adolescents», MSUPE; Moscow, Russia, e-mail: ksalimova@yandex.ru

Tyushkevich Svetlana Anatolievna., Ph.D. in psychology, senior researcher, R&EC «Neurobiological Diagnostics of Hereditary Mental Disorders of Children and Adolescents», MSUPE, Moscow, Russia, e-mail: mylist@inbox.ru

S.A. Tyushkevich*,
Moscow State University of Psychology & Education,
Moscow, Russia
mylist@inbox.ru

M.P. Kobzova**,
Mental Health Research Center
Moscow, Russia
kobzovamp@gmail.com

K.K. Danilina***,
Moscow State University of Psychology & Education,
Moscow, Russia
d-kk@mail.ru

U.A. Mamohina****,
Moscow State University of Psychology & Education,
Moscow, Russia
uliana.mamokhina@gmail.com

I.Yu. Yurov*****,
Mental Health Research Center
Moscow, Russia
ivan_iourov@yahoo.com

S.G. Vorsanova*****,
Research Clinical Institute of Pediatrics
named after Academician Yuri Veltishchev,
Health and Social Welfare Ministry,
Moscow, Russia
svorsanova@mail.ru

Yu.B. Yurov*****,
Mental Health Research Center,
Moscow, Russia
y_yurov@yahoo.com

No more than 10–20% of children with autism, as becoming adults can adapt to a relatively independent life. Despite many publications dedicated to autism, relatively little work has examined the output characteristics and pathomorphosis of psychic and cognitive disorders in people with autism spectrum disorders (ASD). Only few longitudinal studies allow us to represent what happens in later life with people who have ASD. For conducting effective correctional interventions

* *Tyushkevich Svetlana Anatolievna*, Ph.D. in psychology, senior researcher, R&EC «Neurobiological Diagnostics of Hereditary Mental Disorders of Children and Adolescents», MSUPE, Moscow, Russia, e-mail: *mylist@inbox.ru*

** *Kobzova Maria Petrovna*, Ph.D. in psychology, senior researcher, neurophysiology laboratory Mental Health Research Center, Moscow, Russia, e-mail: *kobzovamp@gmail.com*

*** *Danilina Camilla Kazimovna*, Junior Researcher, R&EC «Neurobiological Diagnostics of Hereditary Mental Disorders of Children and Adolescents», MSUPE, Moscow, Russia, e-mail: *d-kk@mail.ru*

**** *Mamohina Ulyana Andreevna*, Junior Researcher, R&EC «Neurobiological Diagnostics of Hereditary Mental Disorders of Children and Adolescents», MSUPE, Moscow, Russia, e-mail: *uliana.mamokhina@gmail.com*

***** *Yurov Ivan Yurievich*, D.Sci. in Biology, Head of the laboratory, Mental Health Research Center, Moscow, Russia, e-mail: *ivan_iourov@yahoo.com*

***** *Vorsanova Svetlana Grigoryevna*, D.Sci. in Biology, professor, Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yuri Veltishchev, Health and Social Welfare Ministry, Moscow, Russia, e-mail: *svorsanova@mail.ru*;

***** *Yurov Yuri Borisovich*, D.Sci. in Biology, professor, Mental Health Research Center, Moscow, Russia, e-mail: *y_yurov@yahoo.com*

with children with ASD there is need to identify predictors of successful overcome of disorders. The basis for the study, conducted by a team of psychologists and neuroscientists, was the assumption that the information about the features of violations of basic neurobiological mechanisms in people with autism spectrum disorders should determine the tactics of assistance. Genetic, neurophysiological and psychological factors, causing more successful overcoming of these disorders in children are revealed.

Keywords: autism spectrum disorders, mental disorders, cognitive impairment, EEG-mapping, chromosome mosaicism, molecular karyotyping.

References

1. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Demidova I.A., Kurinnaya O.S., Voinova V.Y., Kravets V.S., Beresheva A.K., Kolotii A.D., Saprina E.A., Solov'ev I.V., Yurov Y.B. Autisticheskie rasstroistva i khromosomnye variatsii v sem'yakh detei s autizmom [Autism spectrum disorders and copy number variations in families with autistic children]. *Psikhiatriya* [Psychiatry], 2010. no. 3. (In Russ.)
2. Luriya A.R. Lektsii po obshchei psikhologii [Lectures on general psychology]. Saint-Petersburg: Publ. Piter, 2007. 320 p.
3. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Geneticheskie mekhanizmy narusheniya psikhiki: khromosomnye i genomnye bolezni [Genetic mechanisms of mental disorders: chromosomal and genomic diseases]. *Elektronnyi zhurnal «Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie»* [E-journal "Psychological Science and Education psyedu.ru"], 2010, no. 5. URL: http://psyedu.ru/journal/2010/5/Yurov_Vorsanova_Yurov.phtm. (Accessed 19.11.2016)
4. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaya O.S., Sil'vanovich A.P., Yurov Yu.B. Geneticheskie aspekty psikhologicheskikh i povedencheskikh narushenii u detei s autisticheskimi rasstroistvami i trudnostyami v obuchenii: diagnostika genomnykh i khromosomnykh narushenii s ispol'zovaniem DNK-mikrochipov [Genetic aspects of psychological and behavioral disfunctions in children with autism spectrum disorders and learning disability: diagnosis of chromosomal and genomic abnormalities using DNA microarrays]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2012. no. 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6449>. (Accessed 19.11.2016)
5. Benvenuto A., Moavero R., Alessandrelli R., Manzi B., Curatolo P. Syndromic autism: causes and pathogenetic pathways // *World J Pediatr*. 2009. V. 5. № 3.
6. Budimirovic D.B., Kaufmann W.E. What can we learn about autism from studying Fragile X Syndrome? // *Dev Neurosci*. 2011. № 33.
7. Levy S.E., Mandell D.S., Schultz R.T. Autism // *Lancet*. 2009. V. 374. № 9701.
8. Howlin P., Magiati I., Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism // *Am J Intellect Dev Disabil*. 2009. V. 114. № 1.
9. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal mosaicism goes global // *Molecular Cytogenetics*. 2008. V. 1.
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // *Current Genomics*. 2008. V. 9. № 7.
11. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T. et al. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // *Human Molecular Genetics*. 2009. V. 18. № 14.
12. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria // *Schizophr Bull*. 1991. V. 17. № 4.
13. Schopler E., Reichler R.J., Bashford A., Lansing M.D., Marcus L.M. Psychoeducational Profile-Revised (PEP-R): V. I. Baltimore, 1979.
14. Schopler E., Reichler R.J., Renner B.R. The childhood autism rating scale (CARS) for diagnostic screening and classification of autism. N.Y., 1986.
15. Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Sharonin V.O., Soloviev I.V., Yurov Y.B. FISH analysis of microaberrations at telomeric and subtelomeric regions in chromosomes of children with mental retardation // *Am J Hum Genet*. 1998. V. 63. № suppl 4.
16. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Demidova I.A. et al. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders // *Neurosci Behav Physiol*. 2007. V. 37. № 6.
17. Vorsanova S.G., Voinova V.Yu., Yurov I.Yu., Kurinnaya O.S., Demidova I.A., Yurov Y.B. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of mothers of children with autism: a search of familial genetic markers of autistic disorders // *Neuroscience and Behavioural Physiology*. 2010. V. 40. № 7.
18. Wing L. Autistic Disorder Interview. L., 1985.
19. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // *J Med Genet*. 2007. V. 44. № 8.