DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.3.005>
УДК 616.3/.4:575.174.015.3:616.896-053.2

Бизюкевич С.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Biziukevich S.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Перинатальные факторы риска развития расстройств аутистического спектра у детей и их взаимосвязь с полиморфизмом генов фолатного цикла

Perinatal Risk Factors for Autism Spectrum Disorders in Children and Their Relationship with Folate Cycle Gene Polymorphism

Резюме

Цель. Изучить влияние перинатальных факторов на риск развития расстройств аутистического спектра (РАС) у детей и их взаимосвязь с полиморфизмом генов фолатного цикла.

Материалы и методы. Проведен анализ перинатальных факторов риска развития РАС у 102 детей с аутизмом и у 85 психически здоровых детей в возрасте от 2 до 10 лет за период с сентября 2017 г. по июнь 2020 г. Изучена взаимосвязь перинатальных факторов риска развития РАС с полиморфизмом генов фолатного цикла у детей с РАС. В исследовании использовались методы описательной статистики. Для сравнения двух независимых групп в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и таблиц сопряженности.

Результаты. В результате исследования выявлен высокий процент случаев перинатального риска у детей с расстройствами аутистического спектра, где наибольшее значение имеет острая и хроническая гипоксия плода. Отмечены статистически значимые распределения мутантных гомозиготных вариантов генов MTHFR C677T и MTRR A66G у детей с РАС.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют влияние перинатальных факторов на риск развития РАС, которые в комбинации с генетическими и биохимическими факторами уязвимости могут стать триггером в возникновении психических расстройств, в том числе и расстройств аутистического спектра.

Ключевые слова: перинатальные факторы, беременность, роды, гены, аутизм.

Abstract

Purpose. To study the influence of perinatal factors on the risk of development of autism spectrum disorders (ASD) in children and their relationship with the polymorphism of folate cycle genes.

Materials and methods. There was conducted the analysis of perinatal risk factors of the development of ASD in 102 children with autism and 85 mentally healthy children aged from 2 to 10 years for the period from September 2017 to June 2020. The relationship between perinatal risk factors of development of ASD and folate cycle gene polymorphism in children with ASD was

studied. The descriptive statistics methods were used in the study. The Mann – Whitney U-test was used to compare two independent groups in cases where there were no signs of the normal data distribution. The nominal data were compared using Pearson's χ^2 criterion and conjugacy tables.

Results. The study revealed the high percentage of cases of perinatal risk in children with autism spectrum disorders, where acute hypoxia and chronic fetal one are the most important. Statistically significant distributions of mutant homozygous variants of the MTHFR C677T and MTRR A66G genes were observed in children with ASD.

Conclusion. The results demonstrate the influence of perinatal factors on the risk of development of ASD, which, in combination with genetic and biochemical vulnerability factors, can become a trigger in the occurrence of mental disorders, including autism spectrum disorders.

Keywords: perinatal factors, pregnancy, childbirth, genes, autism.

■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы расстройств аутистического спектра (РАС) обусловлена не только ростом аутистических расстройств во всем мире, но и отсутствием единой теории их патогенеза. Генетические механизмы развития расстройств аутистического спектра изучаются многими исследователями. Установлено, что мутации генов могут как иметь наследственную природу, так и возникать спонтанно [1]. В свою очередь, по мнению ученых, наличие мутаций тех или иных генов не являются непосредственным фактором риска развития РАС. Важным фактором риска, как полагают исследователи, является сила эффекта имеющихся мутаций [2]. Как объясняют ученые, мутаций может быть несколько, однако они не обладают достаточной силой эффекта, но способны накапливаться в клеточных структурах, передаваясь по наследству, впоследствии приводить к развитию РАС [2]. Тем не менее, мутации не возникают изолированно, а являются результатом ответной реакции организма на воздействие факторов внешней среды.

Накопленные научные данные не позволяют выделить какой-то отдельный внешний фактор, под влиянием которого неизбежно произойдет развитие РАС. Значимость влияния этих факторов определяется прежде всего тем, в какой момент он будет воздействовать и каким эффектом будет обладать [3, 4]. Самым значимым фактором риска развития РАС, по мнению ученых, считается возраст родителей на момент зачатия будущего ребенка [4], который может способствовать запуску генных и геномных мутаций, включающихся в процесс манифестации РАС. Вторым по значимости среди факторов риска по развитию расстройств аутистического спектра учеными признаны перинатальные факторы риска. Влияние таких факторов, как осложнения беременности (выраженный токсикоз, кровотечение, многоводие, маловодие, перенесенная беременность, обвитие пуповиной, длительный безводный период); способ родоразрешения и осложнения во время родов; экстрагенитальные заболевания у матери (сердечно-сосудистые патологии, заболевания почек, эндокринопатии, анемия, острые и хронические инфекции при беременности), на антенатальный, интранатальный и ранний неонатальный периоды развития плода создает условия для формирования патогенетических механизмов развития расстройств аутистического спектра у ребенка [5–7].

В рамках иммунных теорий развития расстройств аутистического спектра многие ученые утверждают, что большое влияние на риск развития расстройств аутистического спектра оказывают вирусные инфекции, такие как: вирус краснухи, цитомегаловируса (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, перенесенные женщиной во время беременности. В ответ на инфицирование вирусным агентом иммунная реакция организма матери может приводить не только к развитию воспаления в плаценте, но и к аномальной активации Т- и В-лимфоцитов и сопровождаться избыточной продукцией цитокинов и антител, способных нарушать развитие головного мозга у плода, а именно тех областей головного мозга, которые ответственны за социально-коммуникативную функцию [8–12].

По мнению авторов, изучающих эндокринные нарушения у беременной женщины, патологии щитовидной и поджелудочной желез приводят к значимым метаболическим изменениям в системе «мать – плод» и рождению ребенка с различными психическими и поведенческими расстройствами [13–15]. Результаты научных исследований показали, что риск развития аутизма на 23% выше при наличии у матери сахарного диабета во время беременности. Метаболические нарушения при гипергликемии приводят к недостаточному кровообращению плаценты и не только влияют на сам процесс вынашивания ребенка, но и приводят к гипоксии и воздействию токсических метаболитов на функции развивающихся нейронов [15]. Тиреоидит с гипофункцией щитовидной железы и низкий уровень гормона тироксина (Т4) на ранних сроках беременности также повышают риск рождения ребенка с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), аутизмом, эпилепсией [13, 14, 16].

Акушерские патологии во время беременности также оказывают значимое влияние на риск развития расстройств аутистического спектра. В научных публикациях показано, что плацентарная недостаточность, преэклампсия, многоводие, маловодие, обвитие пуповиной, длительный безводный период, переносная беременность приводят к внутриутробной или перинатальной гипоксии с развитием ишемии и рождению ребенка не только с неврологическими нарушениями, но и с социальным дефицитом [17–19].

Современные исследования в области перинатальной психиатрии отмечают, что естественное начало родовой деятельности во многом является более благоприятным условием для правильного формирования функций головного мозга. Ученые утверждают, что не только переносная беременность оказывает неблагоприятное влияние на развитие головного мозга плода в связи с гипоксией, но и преждевременные роды повышают риск рождения детей с нервно-психическими нарушениями. Недоношенные дети более уязвимы к аллергическим, инфекционным и стрессовым факторам, которые могут стимулировать высвобождение аутоантител, тем самым способствуют развитию воспаления отдельных участков головного мозга и запуску патогенетического механизма развития РАС. Были выявлены циркулирующие аутоантитела против белков головного мозга у детей с РАС [20]. В других исследованиях зарубежных ученых показана прямая зависимость между стимуляцией родовой деятельности окситоцином и вероятностью

рождения детей с аутизмом [21]. Однако имеется исследование, в котором не найдено достоверной взаимосвязи между стимуляцией родов и риском развития РАС [22].

На сегодняшний день изучается взаимосвязь между длительностью кормления грудью и риском развития расстройств спектра аутизма. По мнению авторов Ping Tao Tseng, Yen Wen Chen, Brendon Stubbs, Andre Carvalho и других, длительное кормление грудью (не менее 6 месяцев) снижает риск аутистических проявлений [23]. Физиологические механизмы влияния грудного вскармливания на риск развития РАС имеют различные объяснения [23]. С одной стороны, у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, происходит увеличение уровня инсулиноподобного фактора роста (IGF) в сыворотке крови, который участвует в синтезе миелина, необходимого для эффективной передачи нервного импульса, а с другой – грудное вскармливание способствует формированию правильной иммунной реактивности у ребенка. У детей, получающих грудное вскармливание, отмечался более высокий процент содержания интерлейкинов (IL-4) и Т-хелперов (Th1) в крови, которые способствовали синтезу интерферона-гамма (IFN- γ), ответственному за «правильный противовирусный иммунитет». Как отмечают авторы, дети с РАС имели низкие уровни интерлейкинов (IL-4), Т-хелперов (Th1) и периферического интерферона-гамма (IFN- γ) [23].

Исходя из современных научных представлений, изолированное влияние внешнего фактора не приводит к возникновению РАС, но вызывает определенные каскадные процессы, которые ведут к расстройствам развития в целом и РАС в особенности. Одним из путей реализации этого механизма является генетический полиморфизм ферментов фолатного цикла. В зарубежных научных исследованиях последних лет установлено влияние гомозиготных аллельных форм полиморфизмов генов фолатного цикла (MTR A2756G и MTHFR C677T) на риск развития РАС [24, 25]. В результате нашего исследования выявлено, что гены MTHFR C677T и MTRR A66G, а именно мутантные гомозиготы данных генов (Т/Т и G/G), являются значимыми факторами, оказывающими влияние на риск развития расстройств аутистического спектра у детей [26]. Украинские ученые в своих исследованиях объясняют механизм манифестации РАС у детей, имеющих мутации в генах фолатного цикла, через формирование иммунодефицитных состояний [27]. Основой такого иммунодефицита, как утверждают авторы, является аномально малое количество натуральных киллеров (NK) и натуральных Т-киллерных лимфоцитов (NKT). В связи с такой особенностью иммунодефицита дети с РАС имеют повышенную склонность к развитию аутоиммунных осложнений, которые могут приводить к повреждению головного мозга в результате развития аутоиммунной реакции к мозговым антигенам с формированием лейкоэнцефалопатии разной степени тяжести или в связи с нарушением внутриутробного развития нервной системы с возникновением нейроденегерации, включая склероз отдельных участков головного мозга [27].

В Республике Беларусь исследований, изучающих перинатальные факторы риска развития РАС и их взаимосвязь с полиморфизмом генов фолатного цикла, в доступной литературе найти не удалось, что определяет актуальность настоящего научного исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить перинатальные факторы, взаимосвязь перинатальных факторов с полиморфизмом генов фолатного цикла и их влияние на риск развития РАС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 185 человек в возрасте от 2 до 10 лет. Все обследуемые были разделены на две группы. В исследуемую группу (группа 1) вошли 102 ребенка с расстройствами аутистического спектра, проходивших стационарное обследование и лечение в детском отделении УЗ «ГОКЦ "Психиатрия-наркология"». В контрольную группу (группа 2) было включено 85 психически здоровых детей.

Выборка исследуемой и контрольной групп формировалась методом направленного отбора в соответствии со следующими критериями: письменное информированное согласие родителя или законного представителя пациента на участие в исследовании (одобрено комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»); наличие диагноза расстройства аутистического спектра (F84) в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (для группы 1); возраст 2–10 лет. Критериями исключения являлись: отказ от участия в исследовании; сопутствующие соматические заболевания в остром периоде, полное отсутствие слуха и зрения.

Для анализа перинатальных факторов была разработана карта обследования, включающая: анамнестические сведения ребенка, особенности течения беременности и родов у матери. Учитывался способ родоразрешения и применения анестезии в родах. Изучались неблагоприятные факторы, выявленные в ранний неонатальный период развития детей. Оценивался характер и длительность грудного вскармливания ребенка.

В исследовании использовались стандартные методы описательной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей Me [25%-75%]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения двух независимых групп в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и таблиц сопряженности. В случае перехода от таблиц сопряженности к анализу четырехпольных таблиц нами рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Силу связи между номинальными данными оценивали по величине коэффициента ассоциации (Кас. $\geq 0,5$). О взаимосвязи перинатальных факторов с вероятным риском развития расстройств аутистического спектра судили по величине отношения шансов (ОШ) с поправкой на доверительный интервал

(ДИ) в 95%. Различие сравниваемых величин считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с принципами клинической биоэтики. Конфликт интересов отсутствует.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура группы детей с расстройствами аутистического спектра (группа 1) в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра представлена следующим образом: детский аутизм выявлен в 86 случаях (84,3%). У 14 исследуемых детей отмечался атипичный аутизм (13%). В 2 случаях (2%) выставлен диагноз синдрома Аспергера. Дети имели различный уровень интеллектуального развития, как соответствующий норме, так и с различными степенями интеллектуальной недостаточности.

В первую группу вошли 86 (84%) мальчиков и 16 (16%) девочек. Средний возраст мальчиков составил 5,0 [4,0–7,0] года, девочек – 4,5 [4,0–7,0]. В группе здоровых детей было 48 мальчиков (56%) и 37 девочек (44%). Средний возраст мальчиков 6,0 [4,0–7,5] года, девочек – 5,0 [3,0–7,0] года. По возрасту группы детей статистически не различались ($p > 0,05$). Средний возраст матерей к моменту рождения ребенка в группе детей с РАС составил 27,0 [18,0–39,0] года. В группе здоровых детей средний возраст матерей составил 25,0 [18,0–39,0] года. Средний возраст отцов в первой группе составил 29,5 [25,0–35,0] года. Во второй группе – 32 [26,0–36,0] года. Статистических различий по возрасту матери и отца в обеих группах не установлено ($p > 0,05$).

При анализе влияния патологических факторов на течение беременности в результате нашего исследования установлено, что в 44 случаях (43%) у матерей, имеющих детей с РАС, патологии в течение беременности не выявлено. У матерей контрольной группы детей беременность протекала без влияния патологических факторов в 53 (62%) случаях. В 58 случаях (57%) на течение беременности у матерей первой группы оказывали влияние различные патологические факторы и их сочетания. Во второй группе влияние патологических факторов их сочетаний на течение беременности было выявлено в 32 случаях (37%) ($\chi^2 = 6,8573$, $df = 1$, $p = 0,00883$).

Характеристика патологических факторов, осложнивших протекание беременности в обеих группах, представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, при сравнении акушерской патологии отмечено, что у матерей детей исследуемой группы достоверно чаще выявлялись следующие состояния: угроза прерывания беременности на ранних сроках (I и II триместр беременности), фетоплацентарная недостаточность и гестоз беременных. Так, угроза прерывания беременности у матерей детей с РАС наблюдалась в 37 случаях (36,2%), тогда как во второй группе этот показатель значительно ниже (11 случаев (13%)). При сравнении данных показателей были выявлены статистически значимые различия между группами ($\chi^2 = 13,229$, $df = 1$, $p = 0,0002$). В свою очередь показатель отношений шансов указывает на вероятный риск возникновения РАС при наличии у матери угрозы прерывания беременности (ОШ: 3,829, 95% ДИ: 1,807; 8,115), а коэффициент ассоциации Кас. 0,59 указывает на наличие прямой и умеренной связи между наличием

Таблица 1

Характеристика патологических факторов, осложнивших протекание беременности в обеих группах

Факторы, осложнившие протекание беременности	Группа 1 (n=102), абс. (%)	Группа 2 (n=85), абс. (%)	χ^2 , p
Токсоплазмоз	3 (2,9%)	2 (1,2%)	$\chi^2=0,062$, p=0,804
Уреаплазмоз	7 (6,8%)	7 (4,4%)	$\chi^2=0,126$, p=0,940
ЦМВ (цитомегаловирус)	5 (4,9%)	4 (1,8%)	$\chi^2=0,568$, p=0,451
ВПГ (вирус простого герпеса)	15 (14,7%)	16 (19%)	$\chi^2=0,043$, p=0,837
ВПЧ (вирус папилломы человека)	1 (0,98%)	4 (2,5%)	$\chi^2=0,043$, p=0,837
Угроза прерывания	37 (36,2%)	11 (13%)	$\chi^2=13,229$, p=0,0002*
ФПН (фетоплацентарная недостаточность)	17 (16,6%)	5 (6%)	$\chi^2=5,1944$, p=0,02*
Многоводие	2 (1,9%)	4 (5%)	$\chi^2=0,415$, p=0,520
Маловодие	2 (1,9%)	1 (2%)	$\chi^2=0,025$, p=0,874
Токсикоз	9 (8,8%)	10 (12%)	$\chi^2=0,439$, p=0,508
Гестоз	19 (18,6)	6 (7%)	$\chi^2=5,3575$, p=0,02*
ОРВИ	20 (19,6%)	17 (20%)	$\chi^2=0,004$, p=0,947
Анемия	6 (5,8%)	5 (5,8%)	$\chi^2=0,0001$, p=1,0
Гипотиреоз	6 (5,8%)	4 (4,7%)	$\chi^2=0,127$, p=0,722
Сахарный диабет	2 (1,9%)	1 (1,2%)	$\chi^2=0,025$, p=0,874
Пиелонефрит	6 (5,8%)	5 (5,8%)	$\chi^2=0,0001$, p=1,0
Холецистит	3 (2,9%)	1 (1,2%)	$\chi^2=0,043$, p=0,837
Гастрит	4 (3,9%)	4 (4,7%)	$\chi^2=0,070$, p=0,792
Хронический тонзиллит	6 (5,8%)	2 (2,3%)	$\chi^2=0,680$, p=0,410

Примечание: * p<0,05.

Table 1

Characteristics of pathological factors that complicated the course of pregnancy in both groups

Factors that complicated pregnancy	Group 1 (n=102) abs. (%)	Group 2 (n=85) abs. (%)	χ^2 , p chi-square, p
Toxoplasmosis	3 (2.9%)	2 (1.2%)	$\chi^2=0.062$, p=0.804
Ureaplasmosis	7 (6.8%)	7 (4.4%)	$\chi^2=0.126$, p=0.940
Cytomegalovirus	5 (4.9%)	4 (1.8%)	$\chi^2=0.568$, p=0.451
Simplex herpes virus	15 (14.7%)	16 (19%)	$\chi^2=0.043$, p=0.837
Human papillomavirus	1 (0.98%)	4 (2.5%)	$\chi^2=0.043$, p=0.837
Threat of interruption	37 (36.2%)	11 (13%)	$\chi^2=13.229$, p=0.0002*
Fetoplacental insufficiency	17 (16.6%)	5 (6%)	$\chi^2=5.1944$, p=0.02*
Polyhydramnios	2 (1.9%)	4 (5%)	$\chi^2=0.415$, p=0.520
Oligohydramnios	2 (1.9%)	1 (2%)	$\chi^2=0.025$, p=0.874
Morning sickness	9 (8.8%)	10 (12%)	$\chi^2=0.439$, p=0.508
Preeclampsia	19 (18.6)	6 (7%)	$\chi^2=5.3575$, p=0.02*
Acute respiratory viral infection	20 (19.6%)	17 (20%)	$\chi^2=0.004$, p=0.947
Anemia	6 (5.8%)	5 (5.8%)	$\chi^2=0.0001$, p=1.0
Hypothyroidism	6 (5.8%)	4 (4.7%)	$\chi^2=0.127$, p=0.722
Diabetes mellitus	2 (1.9%)	1 (1.2%)	$\chi^2=0.025$, p=0.874
Pyelonephritis	6 (5.8%)	5 (5.8%)	$\chi^2=0.0001$, p=1.0
Cholecystitis	3 (2.9%)	1 (1.2%)	$\chi^2=0.043$, p=0.837
Gastritis	4 (3.9%)	4 (4.7%)	$\chi^2=0.070$, p=0.792
Chronic tonsillitis	6 (5.8%)	2 (2.3%)	$\chi^2=0.680$, p=0.410

Note: * p<0.05.

угрозы прерывания во время беременности и риском рождения ребенка с РАС. Фетоплацентарная недостаточность при беременности у матерей в первой группе детей наблюдалась в 17 случаях (16,6%), что на 10,6% выше, чем у матерей второй группы детей – 5 случаев (6%). Статистические различия ($\chi^2=5,1944$, $df=1$, $p=0,02$) и показатели отношений шансов (ОШ: 3,200, 95% ДИ: 1,128; 9,079) указывают на влияние ФПН на риск развития расстройства аутистического спектра, а сила связи между данными факторами умеренная и прямая (Кас. 0,52) подтверждает влияние данного патологического фактора на риск развития РАС у ребенка. Статистически значимые показатели также были получены в группе детей с РАС у матерей, которым в течение беременности был выставлен диагноз гестоза ($\chi^2=5,3575$, $df=1$, $p=0,02$). Гестоз сопровождался повышением артериального давления, наличием отеков и появлением белка в моче у матерей, родивших детей с расстройствами аутистического спектра, и отмечался в 3 раза чаще, в 19 случаях (18,6%), по сравнению с течением беременности у матерей второй группы психически здоровых детей – в 6 случаях (7%). Риск развития РАС значительно выше у матерей, которым в процессе беременности выставлялся диагноз гестоза (ОШ: 3,3014, 95% ДИ: 1,145; 7,936), что подтверждается статистически значимой, умеренной и прямой связью между факторами (Кас. 0,52), т. е. риск развития РАС у ребенка возрастает при наличии гестоза во время беременности у матери.

Среди экстрагенитальной патологии в обеих группах статистически значимых различий по группам и взаимосвязи экстрагенитальной патологии во время беременности с риском развития РАС не выявлено ($p>0,05$).

Несмотря на высокий процент осложненной беременности и угрозы ее прерывания, дети обеих групп в большинстве случаев были рождены на сроке $39\pm 0,1$ недели беременности и не имели признаков морфофункциональной незрелости (табл. 2).

При сравнении полученных данных (табл. 2) статистически значимых различий между группами по сроку беременности, паритету беременности и родов, а также по характеру родоразрешения и факторов, осложнивших течение родов, в исследовании не было выявлено ($p>0,05$).

Дети исследуемой группы (группа 1) на момент рождения имели больший вес ($3432,2\pm 51,1$ кг) и статистически значимо отличались от детей контрольной группы (группа 2), вес которых к моменту рождения составил $3288\pm 59,5$ кг ($U=3584$, $p=0,0042$). В то время как отличий по росту на момент рождения у детей обеих групп не было ($51,3\pm 0,2$ см и $51,3\pm 0,3$ см соответственно) ($p>0,05$). Показатели оценки по шкале Апгар на первой и пятой минуте демонстрируют достоверно больший процент случаев выявленной острой и хронической гипоксии при рождении (от 7/8 баллов до ИВЛ/ИВЛ) – 35,3% случаев у детей с РАС, в отличие от здоровых детей контрольной группы – 12,2% случаев ($U=3285$, $p=0,0001$). В первой группе детей диагноз «гипоксия» был выставлен в 69 случаях (68%), что статистически значимо отличается в сравнении со второй группой детей ($\chi^2=46,847$, $df=1$, $p=0,00001$), так как в группе здоровых детей в неонатальном периоде гипоксия новорожденных отмечалась лишь в 15 случаях (18%). При анализе показателей отношений шансов с поправкой на 95% ДИ (ОШ: 9,758, ДИ 95%: 4,870; 19,552) можно

Таблица 2

Характеристика паритета беременности и родов, факторов, осложнивших течение родов у матерей в обеих группах детей

Параметр	Группа 1 (n=102), абс. (%)	Группа 2 (n=85), абс. (%)	χ², p; U, p
Срок беременности			
32 недели	1 (0,9%)	–	χ²=6,280404, p=0,50742
34 недели	1 (0,9%)	–	
35 недель	2 (2%)	–	
37 недель	10 (10%)	13 (15%)	
38 недель	21 (21%)	20 (24%)	
39 недель	38 (37,2%)	24 (28%)	
40 недель	16 (16%)	17 (20%)	
41 неделя	13 (13%)	11 (13%)	
Паритет беременности			
Первая	53 (53%)	52 (61%)	U=4217,5, p=0,7508
Вторая	26 (25%)	23 (27%)	
Третья	15 (15%)	10 (12%)	
Четвертая	5 (5%)	–	
Пятая	1 (1%)	–	
Седьмая	1 (1%)	–	
Порядковый номер родов			
Первые	58 (57%)	35 (41%)	U=4301, p=0,0908
Вторые	33 (32,3%)	28 (33%)	
Третьи	11 (11%)	22 (26%)	
Способ родоразрешения			
Самостоятельные роды	71 (69%)	68 (80%)	χ²=2,624316, p=0,10524
Роды путем кесарева сечения (КС)	31 (30%)	17 (20%)	χ²=2,107908, p=0,14654
Экстренное КС с применением общей анестезии	10 (10%)	4 (5%)	χ²=1,081568, p=0,29835
Плановое КС с применением спинномозговой анестезии в родах	21 (20,5%)	13 (15%)	χ²=0,5538943, p=0,45673
Осложнения в родах			
Длительный безводный период	8 (7,8%)	9 (7,5%)	U=0,0000, p=1,0
Преждевременное излитие околоплодных вод	12 (11,7%)	10 (6,2%)	U=27,000, p=1,0
Первичная слабость родовых сил	13 (17,7%)	11 (6,9%)	U=0,0000, p=1,0
Затяжные роды	6 (3,7%)	3 (1,8%)	U=0,0000, p=1,0
Отслойка нормально прикрепленной плаценты	2 (1,9%)	1 (0,62%)	U=6,0000, p=1,0
Кровотечение	5 (4,9%)	4 (2,5%)	U=0,0000, p=1,0

Table 2
Characteristics of the parity of pregnancy and childbirth, factors that complicate the course of childbirth in mothers in both groups

Parameter	Group 1 (n=102) abs. (%)	Group 2 (n=85) abs. (%)	Chi-square, p; Mann – Whitney criterion, p
Gestational age			
32 weeks	1 (0.9%)	–	$\chi^2=6.280404$, $p=0.50742$
34 weeks	1 (0.9%)	–	
35 weeks	2 (2%)	–	
37 weeks	10 (10%)	13 (15%)	
38 weeks	21 (21%)	20 (24%)	
39 weeks	38 (37.2%)	24 (28%)	
40 weeks	16 (16%)	17 (20%)	
41 weeks	13 (13%)	11 (13%)	
Pregnancy parity			
First	53 (53%)	52 (61%)	$U=4217.5$, $p=0.7508$
Second	26 (25%)	23 (27%)	
Third	15 (15%)	10 (12%)	
Fourth	5 (5%)	–	
Fifth	1 (1%)	–	
Seventh	1 (1%)	–	
Ordinal number of births			
First	58 (57%)	35 (41%)	$U=4301$, $p=0.0908$
Second	33 (32.3%)	28 (33%)	
Third	11 (11%)	22 (26%)	
Method of delivery			
Natural childbirth	71 (69%)	68 (80%)	$\chi^2=2.624316$, $p=0.10524$
Delivery by caesarean section (CS)	31 (30%)	17 (20%)	$\chi^2=2.107908$, $p=0.14654$
Emergency CS with general anesthesia	10 (10%)	4 (5%)	$\chi^2=1.081568$, $p=0.29835$
Scheduled CS with spinal anesthesia	21 (20.5%)	13 (15%)	$\chi^2=0.5538943$, $p=0.45673$
Complications in childbirth			
The long dry period	8 (7.8%)	9 (7.5%)	$U=0.0000$, $p=1.0$
Premature discharge of amniotic fluid	12 (11.7%)	10 (6.2%)	$U=27.000$, $p=1.0$
Primary weakness of the ancestral forces	13 (17.7%)	11 (6.9%)	$U=0.0000$, $p=1.0$
Prolonged labor	6 (3.7%)	3 (1.8%)	$U=0.0000$, $p=1.0$
Detachment of the normally attached placenta	2 (1.9%)	1 (0.62%)	$U=6.0000$, $p=1.0$
Bleeding	5 (4.9%)	4 (2.5%)	$U=0.0000$, $p=1.0$

утверждать, что риск вероятного развития РАС значительно выше в том случае, если отмечался фактор, свидетельствующий о гипоксическом состоянии, что также подтверждает сильная и прямая статистически значимая связь (Кас. 0,81).

В исследуемой группе 70 детей (68,6%) находились на грудном вскармливании и 32 ребенка (31,1%) – на искусственном. При анализе длительности грудного вскармливания обращает на себя внимание, что 44% детей первой группы находились на грудном вскармливании в течение 2 и 3 месяцев. Средняя продолжительность кормления грудью составила $2,6 \pm 3,4$ месяца. В контрольной группе 74 ребенка (87%) вскармливались грудью, а 11 (12,9%) детей находились на искусственном вскармливании. Продолжительность грудного вскармливания детей контрольной группы в 46,5% случаев составила от 3 до 6 месяцев, а средняя продолжительность – $5,2 \pm 3,8$ месяца. Были получены

статистически значимые различия по длительности грудного вскармливания между группами ($U=2217$, $p=0,00001$). С целью оценить влияние искусственного вскармливания на риск развития расстройств аутистического спектра вычисляли отношения шансов. В группу риска включили количество детей, находившихся на искусственном вскармливании. При анализе полученных показателей (ОШ: 3,387, ДИ 95%: 1,440; 6,569) можно утверждать, что риск вероятного развития РАС значительно выше в случае искусственного вскармливания. Грудное вскармливание в данном случае является фактором, снижающим вероятность развития РАС у детей. Между характером искусственного вскармливания и риском развития РАС выявлена прямая и умеренная статистически значимая связь (Кас. 0,51).

У детей с расстройствами аутистического спектра оценили взаимосвязь мутантных гомозигот (Т/Т и G/G) генов MTHFR C677T и MTRR A66G со следующими перинатальными факторами риска РАС: угроза прерывания, гестоз, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия, искусственное вскармливание. Полученные результаты демонстрируют статистически значимые различия в распределении гомозиготного полиморфного варианта Т/Т гена MTHFR C677T в зависимости от характера вскармливания детей ($\chi^2=30,73397$, $df=2$, $p=0,00001$). Отмечено, что у детей с расстройствами аутистического спектра, которые вскармливались искусственно, значимо чаще встречается гомозиготный аллельный вариант Т/Т гена MTHFR C677T – в 18 случаях (17,6% – от общего количества детей с РАС) в отличие от детей с РАС, которые находились на грудном вскармливании, – 5 случаев (4,9%). Значение Кас. 0,89 подтверждает наличие связи между данными факторами. Гомозиготный полиморфный вариант G/G гена MTRR A66G в 26 случаях (25,4%) наблюдался у детей с расстройствами аутистического спектра, у матерей которых во время беременности отмечалась угроза прерывания, в сравнении с матерями, у которых угрозы прерывания беременности не было, – 4 случая (3,9%) ($\chi^2=32,2190$, $df=2$, $p=0,00001$), а на силу связи между данными факторами указывает значение Кас. 0,95.

Получены статистически значимые распределения гомозиготных полиморфных вариантов генов MTHFR C677T и MTRR A66G между перинатальными факторами, а также выявлена значимая связь гомозиготных полиморфизмов данных генов фолатного цикла с угрозой прерывания беременности и характером вскармливания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в научном исследовании результаты показали, что у большинства обследуемых матерей в обеих группах детей наблюдалась разнообразная патология во время беременности и родов, среди которой достоверное влияние на вероятный риск развития расстройств аутистического спектра у детей оказывают следующие перинатальные факторы: угроза прерывания, гестоз, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия. Выявлен высокий процент случаев перинатального риска у детей с расстройствами аутистического спектра, где наибольшее значение имеет острая и хроническая гипоксия плода. Можно предположить, что перенесенные гипоксические состояния приводят к нарушениям в развитии функций головного мозга в перинатальном

периоде и в комбинации с генетическими и биохимическими факторами уязвимости могут стать триггером в возникновении психических расстройств, в том числе и расстройств аутистического спектра.

Отмечены достоверные распределения мутантных гомозиготных вариантов генов MTHFR C677T и MTRR A66G у детей с РАС, у матерей которых беременность была осложнена угрозой прерывания, а дети находились на искусственном вскармливании.

В исследовании получена статистически значимая связь между гомозиготными полиморфными вариантами генов фолатного цикла и перинатальными факторами риска развития РАС, что подтверждает гипотезу о мультифакторных патогенетических механизмах, участвующих в развитии РАС.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yurov I.Y., Vorsanova S., Zelenova M., Vasin K., Yurov Yu. (2015) Bioinformaticeskaya tekhnologiya ocenki funkcional'nykh posledstviy genomnykh variacij. [Bioinformatic technology for assessing the functional consequences of genomic variations]. *Fundamental'nye issledovaniya*, vol. 2, no 19, pp. 4209–4214.
2. Ballouz S., Gillis J. (2017) Strength of functional signature correlates with effect size in autism. *Genome Medicine*, vol. 9, no 1. doi: 10.1186/s13073-017-0455-8
3. Meredith R.M. (2015) Sensitive and critical periods during neurotypical and aberrant neurodevelopment: A framework for neurodevelopmental disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 50, pp. 180–188. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.001
4. Wu S., Wu F., Ding Y., Hou J. (2016) Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 135, no 1, pp. 29–41. doi: 10.1111/acps.12666
5. Primysheva E., Olshevskaia N., Shurygina D., Plisko E. (2017) Vzaimosvyaz' razvitiya rasstrojstv avtisticheskogo spektra s perinatal'noj patologiej [The relationship between the development of autism spectrum disorders and perinatal pathology]. *Tavricheskii zhurnal psikiatrii*, vol. 214, no 81, pp. 50–56.
6. Saroukhani S., Samms Vaughan M., Lee M., Bach M.A. (2019) Perinatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorder in Jamaican Children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. doi: 10.1007/s10803-019-04229-0
7. Chien Yi-Ling, Chou Miao-Chun, Chou Wen-Jiun, Wu Yu-Yu. (2019) Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. *Autism*, vol. 23, no 3, pp. 783–791. doi: 10.1177/1362361318772813
8. Poletaev A., Poletaeva A., Puhalenko A., Zamaleeva R. (2015) Adaptivnye immunnye reakcii materi i formirovanie rasstrojstv avtisticheskogo spektra u rebenka [Adaptive immune responses of the mother and the formation of autism spectrum disorders in the child]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*, vol. 11, no 4, pp. 99–113.
9. Mahic M., Mjaaland S., Bovelstad H.M., Gunnes N., Susser E. (2017) Maternal Immunoreactivity to Herpes Simplex Virus 2 and Risk of Autism Spectrum Disorder in Male offspring. *J. mSphere*, vol. 2, no 1. doi: 10.1128/msphere.00016-17
10. Mawson A.R., Croft A.M. (2019) Rubella virus infection, the congenital rubella syndrome, and the link to autism. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 16, no 19, p. 3543. doi: 10.3390/ijerph16193543
11. Slawinski B.L., Talge N., Ingersoll B., Smith A. (2018) Maternal cytomegalovirus seropositivity and autism symptoms in children. *American Journal of Reproductive Immunology*, vol. 79, no 5, p.e12840. doi: 10.1111/aji.12840
12. Valayi S., Eftekharian M.M., Taheri M., Alikhani M.Y. (2018) Evaluation of antibodies to cytomegalovirus and Epstein – Barr virus in patients with autism spectrum disorder. *Human Antibodies*, vol. 26, no 3, pp. 165–169. doi: 10.3233/hab-180335
13. Andersen S.L., Andersen S., Vestergaard P., Olsen J. (2018) Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders: A Danish Nationwide Case-Cohort Study. *Thyroid*, vol. 28, no 4, pp. 537–546. doi: 10.1089/thy.2017.0425
14. Fetene D.M., Betts K.S., Alati R. (2017) Mechanisms in endocrinology: Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and behavioural and psychiatric disorders of children: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*, vol. 177, no 5, pp. 261–273. doi: 10.1530/eje-16-0860
15. Xiang A.H., Wang X., Martinez M.P., Page K. (2018) Maternal Type 1 Diabetes and Risk of Autism in off spring. *JAMA*, vol. 320 (1), no 89. doi: 10.1001/jama.2018.7614
16. Levie D., Korevaar T.I.M., Bath S.C., Dalmau-Bueno A. (2018) Thyroid function in early pregnancy, child IQ, and autistic traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 103, no 8, pp. 2967–2979. doi: 10.1210/jc.2018-00224
17. Driscoll D.J.O., Felice V.D., Kenny L.C., Boylan G.B. (2018) Mild prenatal hypoxia-ischemia leads to social deficits and central and peripheral inflammation in exposed offspring. *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 69, pp. 418–427. doi: 10.1016/j.bbi.2018.01.001
18. Modabbernia A., Mollon J., Boffetta P., Reichenberg A. (2016) Impaired gas exchange at birth and risk of intellectual disability and autism: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 46, no 5, pp. 1847–1859. doi: 10.1007/s10803-016-2717-5

19. Walker C.K., Krakowiak P., Baker A., Hansen R.L. (2015) Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatrics*, vol. 169, no 2, p. 154. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2645
20. Angelidou A., Asadi S., Alysandratos K-D., Karagkouni A. (2012) Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-Review and proposal. *BMC Pediatrics*, vol. 12, no 1, pp. 2–12. doi:10.1186/1471-2431-12-89
21. Rosenstein M.G., Newman T.B., Norton M.E. (2014) Does augmentation or induction of labor with oxytocin increase the risk for autism? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 210, no 5, pp. 495–496. doi: 10.1016/j.ajog.2014.02.015
22. Miranda M.L., Anthopolos R., Gregory S.G. (2014) Association of autism with induced or augmented childbirth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 210, no 5, pp. 492–493. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.038
23. Tseng P.-T., Chen Y.-W., Stubbs B., Carvalho A.F. (2019) Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional Neuroscience*, vol. 22, no 5, pp. 354–362. doi: 10.1080/1028415x.2017.1388598
24. Haghiri R., Mashayekhi F., Bidabadi E., Salehi Z. (2016) Analysis of methionine synthase (rs1805087) gene polymorphism in autism patients in Northern Iran. *J. Acta. Neurobiol. Exp. (Wars)*, vol. 76, no 4, pp. 318–323. doi: 10.21307/ane-2017-030
25. Farida El-baz., Mohammed Abd El-Aal., Tarek M.K., Abdelrahim A.S. (2017) Study of the C677T and 1298AC polymorphic genotypes of MTHFR Gene in autism spectrum disorder. *J. Electronic Physician*, vol. 9, pp. 5287–5293. doi: 10.19082/5287
26. Bizyukevich S., Karpyuk V. (2020) Sravnitel'naya harakteristika raspredeleniya allele i polimorfizmov genov folatnogo cikla u detej s rasstrojstvami autisticheskogo spectra i zdorovyh detej g. Grodno i Grodenskoj oblasti [Comparative characteristics of the distribution of alleles and polymorphisms of the folate cycle genes in children with autism spectrum disorders and healthy children in Grodno and the Grodno region]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, vol. 19, no 3, pp. 106–111.
27. Malcev D. (2018) Rasshirennyj kliniko-laboratornyj fenotip pri geneticheski determinirovannom narushenii folatnogo cikla u detej s rasstrojstvami spectra autizma [Extended clinical and laboratory phenotype in genetically determined folate cycle disorders in children with autism spectrum disorders]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, vol. 5, no 99, pp. 5–19.

Подана/Submitted: 24.02.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: psychiatrist@grsmu.by