

ПОКАЗАТЕЛЬ «ФУНКЦИОНАЛЬНОСТИ» У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РЕТТА И АУТИЗМОМ: ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМ АУТИСТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Зеленова М.А.^{1,2}, Казьмин А.М.³, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,4}

¹ФБГУ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва;

²Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» Минздрава России;

³Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, Россия,

⁴Российская Медицинская Академия Последипломного Образования, Москва, Россия, ivan.iourov@gmail.com

Аутизм считается одним из наиболее распространенных детских психических заболеваний (частота: ~0,7%), представляющих собой важную социальную проблему. Среди основных причин аутизма выделяют генетические нарушения. Как правило, 10-20% и более случаев аутистических расстройств ассоциировано с различными формами генных и хромосомных мутаций. Изучение аутизма требует проведения комплексных исследований, включающих как методы генетической диагностики для определения этиологических факторов и патогенетических механизмов заболевания, так и психологические методики для коррекции поведенческих и когнитивных нарушений. Это также необходимо для оценки индивидуальных особенностей различных форм аутизма, включая обусловленные генетической патологией. В настоящей работе были исследованы 18 детей в возрасте от 1 года 6 месяцев до 13 лет, среди которых были 10 девочек с синдромом Ретта (заболевание аутистического спектра) и 8 детей — с "классическим" аутизмом, по уровню общего развития (измеренного при помощи психолого-образовательного теста), не имеющих выраженных отличий от детей с синдромом Ретта. Для психологической диагностики использовался опросник "Ф07", специально модифицированный для настоящего исследования, как для вычисления общего показателя функциональности, так и для определения значения показателей категорий, выделенных в соответствии с международной классификацией функционирования. Сравнение групп при помощи теста Манна-Уитни показало отсутствие отличий по суммарному показателю «функциональность». Помимо этого, было обнаружено, что дети с синдромом Ретта более успешны по критериям «вовлечение в сенсорное исследование» ($p < 0,05$) и «взаимодействие» ($p < 0,05$), но менее успешны по критерию «игровая деятельность» ($p < 0,01$). В результате проведенного исследования был сделан вывод о том, что дети с синдромом Ретта отличаются от детей с идиопатическим аутизмом такого же психологического возраста более высоким уровнем развития социального взаимодействия и вовлечения в сенсорное исследование окружения, с одной стороны, и практически полным отсутствием развития игровой деятельности, с другой стороны.

Ключевые слова: аутизм, генетическая диагностика, показатель «функциональности», синдром Ретта, функционирование

FUNCTIONING IN CHILDREN WITH RETT SYNDROME AND AUTISM: A STUDY OF GENETICALLY DETERMINED AND IDIOPATHIC FORMS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Zelenova M.A.^{1,2}, Kazmin A.M.³, Vorsanova S.G.^{1,2,3}, Iourov I.Y.^{1,2,4}

¹National Research Center of Mental Health, RAMS, Moscow, Russia;

²Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Moscow City University of Psychology and Education, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, ivan.iourov@gmail.com

⁴Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Autism is one of the most common childhood psychiatric disorders. Its frequency is estimated at about 0.7 %. This allows considering the disease as an important social problem. Genetic abnormalities are suggested to be among the most common causes of autism. At least 10-20% of children with autistic spectrum disorders have gene or chromosomal mutations. Study of idiopathic autism requires comprehensive investigations performed by means of genetic testing to identify possible etiological factors and pathogenic mechanisms of the disease, and psychological techniques for development of behavioral and cognitive interventions. The latter is also necessary for an evaluation of individual differences between forms of autism, including those associated with genetic abnormalities. Here, we have studied 20 children aged from 1 year 6 months to 12 years: 10 girls with Rett

syndrome, which is an autistic spectrum disorder, and 10 children with «classical» autism. Children from both groups did not show significant differences in general development level measured by psychoeducational profile. Psychological evaluation was performed using psychoeducational profile (PEP), «Psychophenotype» technique and "Functionality 07" questionnaire, modified to enable calculation of general functioning. In addition to the above mentioned techniques we have proposed an original scale, designed especially for low-functioning children and suitable for use in special institutions. Statistical analysis was performed using Statistica 8 and Mann-Whitney test. Comparing the ratio of psychological and actual age of two groups and the results of «F07» test, no statistical difference was found. Children with Rett syndrome performed better considering “involvement in sensory research” ($p < 0,05$) and “Engagement” ($p < 0,05$) criteria but were less successful at “play activity” ($p < 0,01$). Thus, it was concluded that children with autism spectrum disorders of known genetic etiology (Rett syndrome) exhibit diversification from children of the same psychological age but other autism type (idiopathic autism) in social interaction development and involvement in sensory research and demonstrate almost total absence of play activity.

Keywords: autism, genetic diagnosis, functioning, Rett syndrome

Введение

Аутизм является одним из наиболее распространенных психических заболеваний (1:80-1:150), представляя собой социально значимую медицинскую проблему [1, 6]. Исследования подобных форм нарушения психики с помощью сочетания методов из обширного арсенала современной психологии и медицинской генетики крайне редки. Развитие методов молекулярной биологии для определения механизмов нарушения функционирования центральной нервной системы и психологического тестирования диктует необходимость корреляции данных, полученных в ходе междисциплинарных исследований [4, 5]. Однако изучение особенностей изменений психического развития при аутистических расстройствах, ассоциированных с генетической патологией, до настоящего времени практически не проводилось. Это затрудняет разработку эффективных методов коррекции и социализации детей с аутистическими расстройствами на первых годах жизни. При разработке психологического инструментария обычно принимается во внимание не дифференциальная диагностика различных форм аутизма, а оценка тяжести течения заболевания. Отчасти это отражается и в последних версиях классификации психических болезней (DSM 5) [7]. В то же время современные концепции инвалидности в мире имеют не столько медицинскую, сколько биосоциальную направленность (ICF-CY [10]). Это позволяет считать, что необходимость создания новых диагностических методик на основе единой парадигмы персонифицированной медицины (определение индивидуальных молекулярных, клеточных, физиологических и психологических особенностей) является очевидной. В связи с вышесказанным проведение комплексных молекулярно-генетических и психологических исследований аутистических расстройств, направленных на выявление маркеров тяжести течения и специфики нарушений развития у детей с генетически обусловленными и недифференцированными формами аутизма, следует считать актуальным.

Цель работы

Сравнительное изучение психического развития детей с верифицированным на молекулярном уровне диагнозом «синдром Ретта» и идиопатическим аутизмом.

Пациенты и методы

В настоящей работе были исследованы 10 детей с клиническим диагнозом «синдром Ретта» [2, 8], у которых методом секвенирования ДНК и ПЦР-рестрикционным анализом были обнаружены мутации гена *MECP2* — основная генетическая причина синдрома Ретта [9]. Психологические исследования проводились, когда у пациентов наблюдалась стационарная стадия заболевания. Возраст составлял от 1 года 6 месяцев до 9 лет. Были также исследованы 8 детей с клиническим диагнозом «аутизм» в возрасте от 3 лет 4 месяцев до 13 лет. Критерием включения детей с аутизмом был возраст (психологический), соответствующий психологическому возрасту детей с синдромом Ретта, определенному при помощи психолого-образовательного теста.

Для выявления специфики функционирования детей была применена методика «Функциональность 07». Опросник состоит из 34 пунктов и может заполняться воспитателями, родителями, а также педагогом-психологом с их слов. Каждое утверждение оценивается в баллах: «не верно» — 0 баллов, «частично верно» — 1 балл, «частично неверно» — 2 балла, «верно» — 3 балла. Полученные значения суммируются для вычисления показателя «функциональность» [3]. В данном исследовании методика была модифицирована: отдельные пункты были объединены в более крупные категории, в соответствии с ICF-CY (табл. 1). Для анализа данных использовалось вычисление суммарного показателя «функциональность» и значений показателей категорий: «реактивность», «вовлечение в сенсорное исследование», «общие задачи», «базовое обучение и использование опыта», «взаимодействие», «игровая деятельность». Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 8.0.

Табл. 1. Соответствие категорий функционирования с пунктами методики «Функциональность 07».

№	Категория функционирования	Пункты методики «Функциональность 07»
1.	Реактивность	1
2.	Вовлечение в сенсорное исследование	2, 3, 4
3.	Общие задачи	6,7, 9, 18, 25
4.	Базовое обучение и использование опыта	5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 21, 32, 33, 34
5.	Взаимодействие	8, 17, 22, 23, 24, 26
6.	Игровая деятельность	19, 27, 28, 29, 30, 31

Результаты и обсуждение

Психолого-образовательный тест

При предварительном обследовании детей с синдромом Ретта и аутизмом с помощью психолого-образовательного теста были отобраны 8 детей с аутизмом, значения психологического возраста которых были близки к таковым у детей с синдромом Ретта (табл. 2). Применение критерия Манна-Уитни показало, что различия психологического возраста детей в двух группах статистически не достоверны.

Табл. 2. Психологический возраст у детей с синдромом Ретта и аутизмом (в месяцах).

Диагноз	Номер испытуемого	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Синдром Ретта	<i>Реальный возраст</i>	44	30	36	51	96	108	18	48	48	27
	<i>Психологический возраст</i>	14-18	13-17	16-20	19-22	14-18	13-17	12-17	22-25	11-16	9-15
	<i>Номер испытуемого</i>	11	12	13	14	15	16	17	18		
Аутизм	<i>Реальный возраст</i>	79	41	44	41	40	69	73	162		
	<i>Психологический возраст</i>	26-30	12-17	16-20	16-20	18-21	11-16	10-15	19-23		

Функциональность - 07

Сравнение групп детей с синдромом Ретта и аутизмом по показателям методики Ф-07 с применением критерия Манна-Уитни выявило отсутствие отличий по суммарному показателю «функциональность». В то же время было обнаружено, что дети с синдромом Ретта более успешны по критериям «вовлечение в сенсорное исследование» ($p < 0,05$) и «взаимодействие» ($p < 0,05$) и менее успешны по критерию «игровая деятельность» ($p < 0,01$), (рис. 1).

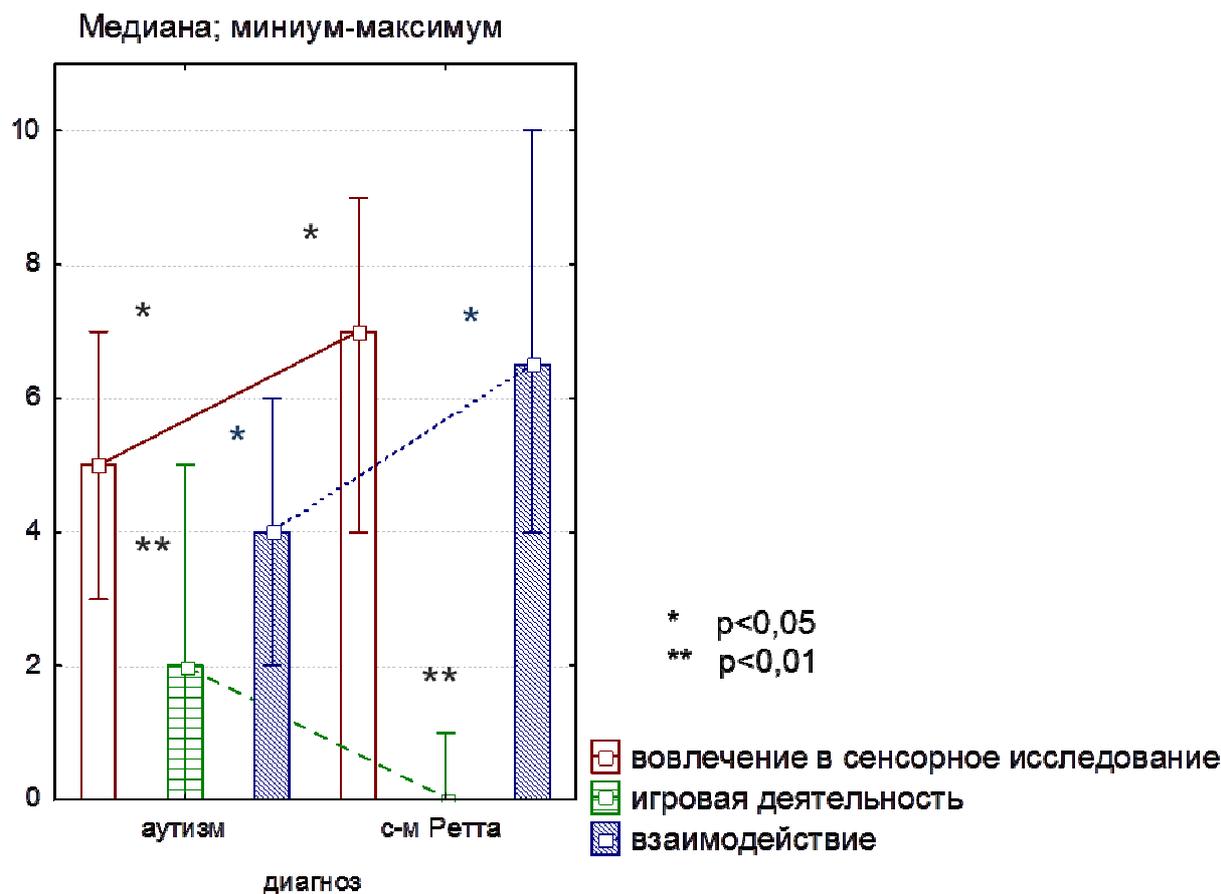


Рис. 1. Различия между группами детей с синдромом Ретта и аутизмом по категориям «вовлечение в сенсорное обследование», «игровая деятельность», «взаимодействие». Звездочками отмечены статистически достоверные различия.

При равном общем уровне развития и функциональности у детей сравниваемых групп выявлены разнонаправленные акценты, соответствующие наиболее сохранным или нарушенным аспектам функционирования. Дети с аутизмом оказались более закрытыми к внешнему контакту как в плане исследования окружения, так в плане взаимодействия с людьми. В то же время у детей с синдромом Ретта зафиксировано отсутствие развития игровой деятельности.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у детей с синдромом Ретта существенных ресурсов развития и одновременно жестких ограничений, являющихся последствием глобальных изменений активности ядерного генома, вызванных мутациями гена-регулятора транскрипции *MECP2* [2, 4, 8, 9]. Более того, нарушения развития центральной нервной системы, характерные для этого заболевания, приводят к непреодолимым ограничениям реализации имеющегося потенциала.

Заключение

В данной работе было проведено сравнительное исследование функционирования детей с верифицированным диагнозом «синдромом Ретта» и недифференцированным аутизмом. Модифицированная методика Ф-07 показала возможности выявления различий в активности детей с низким уровнем развития навыков. Несмотря на то что синдром Ретта относят к аутистическим расстройствам, дети с этим заболеванием развития центральной нервной системы демонстрируют более высокие уровни взаимодействия с окружающими и вовлечения в сенсорное исследование внешней среды по сравнению с детьми такого же психологического возраста, страдающих аутизмом. У детей с синдромом Ретта зафиксировано отсутствие развития игровой деятельности, являясь предсказуемым в силу явных нарушений исполнительных действий. Полученные данные свидетельствуют о необходимости развития у детей с синдромом Ретта возможностей использования невербальной коммуникации. Была также продемонстрирована перспективность использования психологического обследования, позволяющего оценивать не только тяжесть течения заболевания, но и различные аспекты функционирования ребенка в целях поиска психологических коррелятов с молекулярной патологией. По-видимому, наиболее перспективным направлением в данной сфере может быть использование унифицированного подхода к обследованию, представленного в Международной классификации функционирования. Таким образом, в настоящей работе впервые было проведено психологическое исследование детей из российской когорты синдрома Ретта с диагнозом, подтвержденным молекулярно-генетическими методами. Учитывая то, что в современной отечественной медико-биологической и клинко-психологической практике необходимость молекулярной диагностики, к сожалению, нередко игнорируется, необходимо акцентировать внимание на том, что подобные исследования являются значимыми для анализа взаимодействия генетических и психологических составляющих различных психических заболеваний.

Работа частично поддержана грантом Президента Российской Федерации (МД-4401.2013.7).

Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // *Фундаментальные Исследования*. — 2013. - №4. — Часть 2. — С.356-367
2. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю., Куринная О.С., Зеленова М.А., Демидова И.А., Улас Е.В., Юров Ю.Б. Микроделеционные формы синдрома Ретта, выявленные

- методом молекулярного кариотипирования на ДНК - микроматрицах (array CGH), у девочек без мутаций в гене MECP2 // Журнал Неврологии и Психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2013. — Том 113. - №10. — С.47-52
3. Казьмин А. М., Лобова А. А., Федина Е. В. Использование опросника «Ф.07» для измерения, функциональности у, дошкольников с типичным, развитием, синдромом Дауна и аутизмом // Журнал «Клиническая и специальная психология». — 2013. - №1.
 4. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма // Психиатрия. — 2013. - № 1(57). — С.51-57.
 5. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Современные достижения в молекулярно - цитогенетической диагностике наследственных болезней // Клин. лаб. диагн. — 2005. - №11. — С.21-29.
 6. 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 — 2010. - № 5. — С.277-285.
 7. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5" (PDF). American Psychiatric Association. 2013.
 8. Iourov I.Y., Vorsanova S. G., Voinova V.Y., Kurinnaia O.S, Zelenova M.A., Demidova I.A., Yurov Y.B. Xq28 (MECP2) microdeletions are common in mutation - negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease // Molecular Cytogenetics.— 2013. - № 6. — P. 53.
 9. Vorsanova S. G., Iourov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome // J Pediatr Neurol. — 2004. - № 2(4). — P. 179-190.
 10. World Health Organization. International classification of functioning, disability and health. Geneva, WHO. 2001.