

Насколько высока вероятность рождения второго ребенка с аутизмом?

Ответ на вопрос родителей ребенка с аутизмом, думающих о рождении других детей

Источник: [Association for Science in Autism Treatment](#)



Вопрос: «У моего маленького сына аутизм. Мне неизвестно о других членах моей семьи, у которых диагностирован аутизм, но мне хотелось бы еще детей. Насколько вероятно рождение другого ребенка с аутизмом?».

На вопрос отвечает доктор Скот М. Майерс, педиатр по неврологическому развитию, Институт медицины аутизма и развития Гейзингера, Левисбург, США.

Этот важный вопрос задают многие родители, которые думают о рождении других детей. Ответ во многом зависит от того, была ли выявлена специфическая генетическая причина расстройства аутистического спектра (РАС) у вашего ребенка. На настоящий момент, генетическое тестирование может выявить конкретную причину примерно у 15% детей с РАС, и эта информация позволяет провести более точно консультирование по риску нового диагноза в данной семье. В тех случаях, когда генетическая причина неизвестна, различные типы исследований выявили разную степень риска.

Эпидемиологические исследования выявляют характеристики заболеваний или расстройств в больших популяциях с помощью тщательных статистических методов. Эти исследования показали, что у 4-7% семей есть более одного ребенка с РАС (Chakrabarti & Fombonne, 2001; Gronborg, Schendel, & Parner, 2013). Самое крупное и недавнее

исследование среди населения, в котором участвовали более 1,5 миллионов детей из Дании в период с 1980 по 2004 год, показало, что общий риск нового диагноза составляет 7% (Gronborg et al., 2013). Данный вид исследований имеет много преимуществ, в том числе исключение предвзятости, связанной с информированием родителей и дифференциальным участием только тех семей, где уже есть один ребенок с РАС. Однако в таких исследованиях риск нового диагноза может оказаться заниженным из-за упущенных случаев в данной популяции и склонности пар с такими детьми отказываться от рождения новых детей, так называемой «остановки».

Вместо того, чтобы включать всех детей в каком-то регионе, некоторые исследования фокусируются только на детях с РАС и их братьях и сестрах. Исследования, включавшие всех детей, родившихся после ребенка с РАС, показали, что риск РАС для них составляет 6-10% (Bolton et al., 1994; Chudley, Guitierrez, Jocelyn, & Chodirker, 1998; Sumi, Taniai, Miyachi, & Tanemura, 2006). Тем не менее, как и в случае с эпидемиологическими исследованиями, они могут недооценивать риск нового диагноза из-за остановки. Эффект остановки исключен в тех исследованиях, в которых участвуют только семьи, в которых есть дети, рожденные после ребенка с РАС. В таких семьях риск повторного диагноза выше — 8-19% (Constantino, Zhang, Frazier, Abbacchi, & Law, 2010; Ozonoff et al., 2011; Ritvo, Jorde, Mason-Brothers, Freeman, Pingree, Jones, & Mo, 1989). Самый высокий риск (почти 19%) был обнаружен в крупном проспективном исследовании маленьких братьев и сестер детей с РАС, которые были привлечены в исследование еще во младенчестве, после чего за ними велось тщательное наблюдение (Ozonoff et al., 2011). Тем не менее, когда из выборки исключили семьи, в которых уже было двое или более детей с РАС, то риск повторного диагноза для данного исследования составил 13,5%.

Таким образом, краткий ответ сводится к тому, что если у пары есть один ребенок с РАС неизвестной причины, то на данный момент предполагаемый риск РАС у следующего ребенка составляет около 10%, если судить по самым последним и качественным исследованиям. Поскольку это гораздо больше, чем 1% вероятности РАС у ребенка в среднем, то Американская академия педиатров рекомендует очень тщательное наблюдение и скрининг на РАС во время стандартных обследований для всех младших братьев и сестер детей с РАС (Johnson, Myers, & Council on Children With Disabilities, 2007). Если же у пары уже есть двое или более детей с РАС, то вероятность, что РАС будет у следующего ребенка, может достигать 32-35% (Ozonoff et al., 2011; Ritvo et al., 1989).

Стоит отметить еще два пункта, связанных с повторными диагнозами. Во-первых, некоторые исследования предполагают, что риск РАС для более поздних детей выше, если первым ребенком с РАС была девочка, если же первый ребенок мальчик, то риск ниже (Ritvo et al., 1989; Jorde et al., 1991; Sumi et al., 2006). С другой стороны, более недавние исследования не показали, что пол ребенка с РАС оказывает значительное влияние на риск повторного диагноза у последующих детей (Goin-Kochel et al., 2007; Constantino et al., 2010; Ozonoff et al., 2011). Таким образом, на данный момент нет достаточных доказательств того, что при оценке риска повторного диагноза нужно принимать во внимание пол ребенка с РАС. Во-вторых, некоторые исследования показали, что у 20-25% братьев и сестер, не соответствующих критериям РАС, тем не менее, были нарушения или задержка речи (Constantino et al., 2010; Lindgren, Folstein, Tomblin, & Tager-Flusberg, 2009). В исследованиях риска повторного диагноза РАС, о которых сообщалось выше, не учитывался риск задержки речи.

Важно понимать, что оценки риска повторного диагноза являются средними для группы, и что если неизвестна конкретная генетическая причина РАС у ребенка, то невозможно провести корректное консультирование по индивидуальному уровню риска для данной семьи. Именно поэтому очень важно, чтобы семьям предлагалось генетическое тестирование их ребенка с РАС. На данный момент, что если врач не подозревает наличие конкретного расстройства или синдрома по результатам обследования, то рекомендуется полный хромосомный микроматричный анализ и молекулярный анализ на ломкую X-хромосому (Manning & Hudgins, 2010; Miller et al., 2010). Эти тесты обычно проводятся на образце крови, полученном у ребенка с РАС, и они способны определить конкретную причину примерно для 15% людей с РАС, и, скорее всего, эта доля возрастет благодаря новым технологиям, таким как экзомное секвенирование и полное секвенирование генома, которые становятся все более доступными и применяются для клинических целей (Abrahams & Geshwind, 2008; O'Roak, et al., 2012; Sanders et al., 2012).

Для семей, у ребенка которых была выявлена генетическая причина РАС, риск повторного диагноза зависит от обнаруженной генетической проблемы. Например, риск может достигать 50% в случае, если ребенок унаследовал специфический дополнительный сегмент ДНК в 15-ой хромосоме (15q11-q13) от своей матери. Либо риск может составлять лишь 1% и меньше, если у ребенка «отсутствует» или есть «лишняя» секция ДНК (так называемая микроделеция или микродупликация), но ни один из родителей не является носителем.

Также важно понимать, что если генетическое тестирование не выявило конкретную причину, то это не значит, что причина не генетическая, это лишь значит, что на данный момент проведенные тесты не могут ее выявить.

Итак, если у пары есть один ребенок с РАС неизвестной причины, то по оценкам, существующим на данный момент, риск РАС у следующего ребенка составляет около 10% в среднем для группы. Если у пары есть вопросы о риске повторного диагноза, им следует обратиться за генетическим консультированием, чтобы информация соответствовала их специфической ситуации. В связи с повышенным риском РАС все младшие братья и сестры ребенка с таким диагнозом должны проходить обследования с использованием скрининговых инструментов на РАС для обеспечения ранней диагностики и вмешательства.

ССЫЛКИ

Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: On the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, 9, 341-355.

Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M., Rutter, M. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, 35, 877-900.

Chakrabarti, S., & Fombonne, E. (2001). Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA*, 285, 3093-3099.

Chudley, A. E., Guitierrez, E., Jocelyn, L. J., & Chodirker, B. N. (1998). Outcomes of genetic evaluation in children with pervasive developmental disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 19, 321-325.

Constantino, J. N., Zhang, Y., Frazier, T., Abbacchi, A. M., & Law, P. (2010). Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *American Journal of Psychiatry*, 167, 1349-1356.

Goin-Kochel, R. P., Abbacchi, A., Constantino, J. N., & Autism Genetic Resource Exchange Consortium. (2007). Lack of evidence for increased genetic loading for autism among families of affected females: A replication from family history data in two large samples. *Autism*, 11, 279-286.

Gronborg, T. K., Schendel, D. E., & Parner, E. T. (2013). Recurrence of Autism Spectrum Disorders in Full- and Half-Siblings and Trends Over Time: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Pediatrics*, 2259, E1-E7, doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2259.

Johnson, C.P., Myers, S.M., & Council on Children with Disabilities. (2007). Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120, 1183-1215.

Jorde, L.B., Hasstedt, S. J., Ritvo, E. R., Mason-Brothers, A., Freeman, B. J., Pingree, C., Mo, A. (1991). Complex segregation analysis of autism. *American Journal of Human Genetics*, 49,932-938.

Lindgren, K. A., Folstein, S. E., Tomblin, J. B., & Tager-Flusberg, H. (2009). Language and reading abilities of children with autism spectrum disorders and specific language impairment and their first degree relatives. *Autism Research*, 2, 22-38.

Manning, M., & Hudgins, L. (2010). Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genetics in Medicine*, 12, 742-745.

Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., Ledbetter, D. H. (2010). Consensus statement: Chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American Journal of Human Genetics*, 86, 749-764.

O’Roak, B. J., Vives, L., Girirajan, S., Karakoc, E., Krumm, N., Coe, B. P., Eichler, E. E. (2012). Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*, 485, 246-250.

Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., Stone, W.L. (2011). Recurrence risk for autism spectrum disorders: A baby siblings research consortium study. *Pediatrics*, 128:e488-e495.

Ritvo, E. R., Jorde, L. B., Mason-Brothers, A., Freeman, B. J., Pingree, C., Jones, M. B., & Mo, A. (1989). The UCLA- University of Utah epidemiologic survey of autism: Recurrence risk estimates and genetic counseling. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1032-1036.

Sanders, S. J., Murtha, M. T., Gupta, A. R., Murdoch, J. D., Raubeson, M. J., Willsey, A. J., State, M.W. (2012). De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*, 485, 237-241.

Sumi, S., Tani, H., Miyachi, T., & Tanemura, M. (2006). Sibling risk of pervasive developmental disorder estimated by means of an epidemiologic survey in Nagoya, Japan. *Journal of Human Genetics*, 51, 518-522.