Статья поступила: 26.11.2025
Статья принята: 20.12.2025
Тип статьи: структурированный нарративный обзор
УДК: 616.896-053.2
МРНТИ: 76.29
DOI: 10.24412/1609-8692-2025-4-57-72

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ

Ізбасар Ж.М.[1]*, Жарменов С.М.[2], Есимов Н.Б.[3], Есимова А.Д.[4]

[1] КГП на ПХВ «Центр психического здоровья», Алматы, Казахстан
[2] ТОО «Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан
[3] РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК, Алматы, Казахстан
[4] НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», Алматы, Казахстан
** Автор для корреспонденции*

Введение. Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой гетерогенную группу нейроразвивающих состояний, формирование фенотипа которых связано с сочетанием генетической предрасположенности, особенностей нейроразвития и ряда пренатальных, перинатальных и средовых воздействий. Клиническая вариабельность РАС и отсутствие единственного диагностического биомаркера требуют интеграции данных генетики, нейробиологии, иммунологии и клинической оценки.
Цель. Систематизировать современные представления об этиологических факторах, патогенетических механизмах и клинических особенностях РАС у детей, а также разграничить данные, свидетельствующие об ассоциациях, от результатов, позволяющих обсуждать биологическую правдоподобность механизмов.
Материалы и методы. Выполнен структурированный нарративный синтез 20 публикаций 2020–2024 гг., представленных в библиографии рукописи. В анализ включены обзорные и систематические работы, метаанализ, публикации по генетике и нейробиологии РАС, иммунным и пренатальным факторам, микробиоте, ранней диагностике и клиническому фенотипу. Данные сгруппированы по генетическим механизмам, нейроанатомии и нейрофизиологии, иммунной дисрегуляции, пренатальным и средовым ассоциациям, оси «кишечник–мозг» и клиническим проявлениям. Количественное объединение результатов не проводилось.
Результаты. Высокая наследуемость и участие разных классов генетических вариантов формируют наиболее устойчивую часть современной этиологической модели РАС [4]. Хромосомные аберрации и генетические синдромы дополнительно подтверждают гетерогенность молекулярной основы РАС [5]. Генетико-эпидемиологические данные показывают, что наследуемые особенности тесно взаимодействуют с условиями среды и не должны интерпретироваться изолированно [17]. Нейровизуализационные исследования выявляют выраженную межиндивидуальную вариабельность структурных и функциональных особенностей мозга при РАС [6]. Отдельное направление исследований посвящено возможной роли мозжечка в моторных, когнитивных и социально-коммуникативных проявлениях РАС [7]. Дисрегуляция врожденного иммунитета и нейровоспалительные изменения описаны у части пациентов, однако эти данные не устанавливают единого иммунного механизма РАС [9]. Пренатальные инфекции и другие воздействия среды рассматриваются как потенциальные факторы риска, но их причинная интерпретация ограничена дизайном наблюдательных исследований [10]. Материнская иммунная активация представляет биологически правдоподобный механизм, требующий дальнейшей клинической верификации [11]. Данные о пренатальном воздействии парацетамола указывают на возможные ассоциации, но не позволяют делать прямые причинные выводы [12]. Преэклампсия рассматривается как один из потенциальных пренатальных факторов, связанных с риском нейроразвивающих нарушений [14]. Преждевременные роды, задержка внутриутробного роста и другие особенности пренатальной среды также обсуждаются как факторы риска [15]. Исследования кишечной микробиоты представляют перспективное направление, однако наиболее убедительные механистические результаты пока получены преимущественно в экспериментальных моделях [13].
Обсуждение. Совокупность данных поддерживает многофакторную модель РАС, в которой генетические и средовые факторы взаимодействуют на разных этапах нейроразвития. Научно значимо разграничивать доказанную ассоциацию, биологическую правдоподобность и причинность: это особенно важно при интерпретации данных о лекарственных воздействиях, инфекциях, микробиоте и вакцинации. Современные данные не подтверждают причинной связи между вакцинацией и РАС [16].

Заключение. РАС у детей следует рассматривать как клинически и биологически неоднородный нейроразвивающий спектр. Перспективы исследований связаны с интеграцией генетических, нейробиологических, иммунологических и продольных клинических данных, развитием раннего выявления и поиском воспроизводимых биомаркеров без упрощения многофакторной природы расстройства.
Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; дети; этиология; генетические факторы; нейроразвитие; иммунная активация; пренатальные факторы; микробиота.

ETIOLOGICAL FACTORS AND CLINICAL FEATURES OF AUTISM SPECTRUM DISORDER IN CHILDREN: A STRUCTURED NARRATIVE REVIEW

Izbassar Zh.M. [1]*, Zharmenov S.M. [2], Yessimov N.B. [3], Yessimova A.D. [4]

[1] MSE on REM "Mental Health Center", Almaty, Kazakhstan
[2] Kazakhstan Medical University "KSPH", Almaty, Kazakhstan
[3] Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan
[4] Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

Introduction. Autism spectrum disorder (ASD) comprises a heterogeneous group of neurodevelopmental conditions whose phenotype reflects the combined effects of genetic susceptibility, neurodevelopmental variation, and selected prenatal, perinatal, and environmental exposures. The clinical heterogeneity of ASD and the absence of a single diagnostic biomarker require integration of genetic, neurobiological, immunological, and clinical evidence.
Objective. To synthesize current evidence on etiological factors, pathophysiological mechanisms, and clinical features of ASD in children, while distinguishing observed associations from findings that primarily support biological plausibility.
Methods. A structured narrative synthesis was conducted using the 20 publications from 2020–2024 listed in the manuscript bibliography. The evidence base included narrative and systematic reviews, a meta-analysis, and studies addressing ASD genetics and neurobiology, immune and prenatal factors, the microbiome, early assessment, and clinical phenotype. Evidence was grouped into genetic mechanisms, neuroanatomy and neurophysiology, immune dysregulation, prenatal and environmental associations, the gut–brain axis, and clinical manifestations. No quantitative pooling was performed.
Results. High heritability and the contribution of several classes of genetic variants represent the most consistent component of current etiological models of ASD [4]. Chromosomal abnormalities and genetic syndromes further demonstrate the molecular heterogeneity of ASD [5]. Genetic epidemiology indicates that inherited susceptibility interacts with environmental conditions and should not be interpreted in isolation [17]. Neuroimaging studies demonstrate marked interindividual variability in structural and functional brain features in ASD [6]. A separate line of research addresses the possible contribution of the cerebellum to motor, cognitive, and social-communication features [7]. Innate immune dysregulation and neuroinflammatory changes have been described in subsets of individuals with ASD, but these findings do not establish a single immune mechanism [9]. Prenatal infections and other environmental exposures are considered potential risk factors, although causal interpretation is limited by observational study designs [10]. Maternal immune activation is a biologically plausible mechanism that requires further clinical validation [11]. Evidence on prenatal paracetamol exposure suggests possible associations but does not justify direct causal conclusions [12]. Preeclampsia is considered among the prenatal conditions associated with neurodevelopmental risk [14]. Preterm birth, fetal growth restriction, and other prenatal-environmental factors are also discussed as potential contributors [15]. Gut microbiome research is promising, but the most compelling mechanistic evidence remains largely experimental [13].
Discussion. The evidence supports a multifactorial model in which genetic and environmental factors interact across developmental stages. Distinguishing association, biological plausibility, and causality is essential, particularly when interpreting medication exposure, infections, microbiome findings, and vaccination. Current evidence does not support a causal association between vaccination and ASD [16].
Conclusion. ASD in children should be regarded as a clinically and biologically heterogeneous neurodevelopmental spectrum. Future progress depends on integrating genetic, neurobiological, immunological, and longitudinal clinical data, improving early identification, and developing reproducible biomarkers without oversimplifying the multifactorial nature of ASD.
Keywords: autism spectrum disorder; children; etiology; genetic factors; neurodevelopment; immune activation; prenatal factors; microbiome.

БАЛАЛАРДАҒЫ АУТИЗМ СПЕКТРІ БҰЗЫЛЫСТАРЫНЫҢ ЭТИОЛОГИЯЛЫҚ ФАКТОРЛАРЫ МЕН КЛИНИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Ізбасар Ж.М.[1]*, Жарменов С.М.[2], Есимов Н.Б.[3], Есимова А.Д.[4]

[1] ШЖҚ «Психикалық денсаулық орталығы» КМК, Алматы, Қазақстан
[2] «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан
[3] ҚР ДСМ «Республикалық ғылыми-практикалық психикалық денсаулық орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы, Қазақстан
[4] әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

Кіріспе. Аутизм спектрінің бұзылыстары (АСБ) – фенотипі генетикалық бейімділіктің, нейроөрлеу ерекшеліктерінің және бірқатар пренаталдық, перинаталдық және қоршаған орта әсерлерінің үйлесуіне байланысты қалыптасатын гетерогенді нейроөрлеу жағдайларының тобы. АСБ-ның клиникалық әртектілігі және бірыңғай диагностикалық биомаркердің болмауы генетикалық, нейробиологиялық, иммунологиялық және клиникалық деректерді біріктіріп бағалауды талап етеді.
Мақсаты. Балалардағы АСБ-ның этиологиялық факторлары, патогенездік механизмдері және клиникалық ерекшеліктері туралы қазіргі деректерді жүйелеу, сондай-ақ ассоциацияны көрсететін нәтижелерді биологиялық ықтималдылықты ғана қолдайтын деректерден ажырату.
Материалдар мен әдістер. Қолжазба библиографиясында берілген 2020–2024 жылдардағы 20 жарияланымға құрылымдалған нарративтік синтез жүргізілді. Дәлелдер базасына нарративтік және жүйелі шолулар, мета-талдау, АСБ генетикасы мен нейробиологиясына, иммундық және пренаталдық факторларға, микробиотаға, ерте бағалауға және клиникалық фенотипке арналған жұмыстар енгізілді. Деректер генетикалық механизмдер, нейроанатомия мен нейрофизиология, иммундық дисрегуляция, пренаталдық және экологиялық ассоциациялар, «ішек–ми» осі және клиникалық көріністер бойынша топтастырылды. Сандық біріктіру жүргізілген жоқ.
Нәтижелері. АСБ этиологиясының қазіргі үлгілерінде жоғары тұқымқуалаушылық пен генетикалық нұсқалардың әртүрлі кластарының үлесі неғұрлым тұрақты дәлелденген [4]. Хромосомалық ауытқулар мен генетикалық синдромдар АСБ молекулалық негізінің әртектілігін қосымша көрсетеді [5]. Генетикалық-эпидемиологиялық деректер тұқым қуалайтын бейімділік қоршаған орта жағдайларымен өзара әрекеттесетінін және оны оқшау түрде түсіндіруге болмайтынын көрсетеді [17]. Нейровизуализациялық зерттеулер АСБ кезіндегі ми құрылымы мен функциясының айқын тұлғааралық вариабельдігін сипаттайды [6]. Зерттеулердің жеке бағыты мишықтың моторлық, когнитивтік және әлеуметтік-коммуникативтік ерекшеліктердегі ықтимал рөліне арналған [7]. Туа біткен иммунитеттің дисрегуляциясы мен нейроқабынулық өзгерістер кейбір пациенттерде сипатталған, алайда бұл деректер АСБ-ның бірыңғай иммундық механизмін дәлелдемейді [9]. Пренаталдық инфекциялар және басқа да қоршаған орта әсерлері ықтимал қауіп факторлары ретінде қарастырылады, бірақ бақылаулық зерттеулердің дизайны себептілік туралы қорытындыны шектейді [10]. Аналық иммундық активация биологиялық тұрғыдан негізді механизм болып саналады, бірақ қосымша клиникалық тексеруді қажет етеді [11]. Жүктілік кезіндегі парацетамол әсері туралы деректер ықтимал ассоциацияларды көрсеткенімен, тікелей себеп-салдарлық қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді [12]. Преэклампсия нейроөрлеу тәуекелімен байланысты ықтимал пренаталдық жағдайлардың бірі ретінде қарастырылады [14]. Мерзімінен бұрын босану, ұрықтың өсуінің тежелуі және пренаталдық ортаның басқа да ерекшеліктері де ықтимал қауіп факторлары ретінде талқыланады [15]. Ішек микробиотасы жөніндегі зерттеулер перспективалы, алайда ең сенімді механизмдік деректер әзірге негізінен эксперименттік модельдерден алынған [13].
Талқылау. Жинақталған деректер генетикалық және орта факторлары нейроөрлеудің әр кезеңінде өзара әрекеттесетін көпфакторлы модельді қолдайды. Ассоциацияны, биологиялық ықтималдылықты және себептілікті ажырату дәрілік әсерлер, инфекциялар, микробиота және вакцинация жөніндегі деректерді түсіндіруде ерекше маңызды. Қазіргі дәлелдер вакцинация мен АСБ арасында себептік байланысты қолдамайды [16].
Қорытынды. Балалардағы АСБ клиникалық және биологиялық тұрғыдан гетерогенді нейроөрлеу спектрі ретінде қарастырылуы тиіс. Болашақ зерттеулер генетикалық, нейробиологиялық, иммунологиялық және бойлық клиникалық деректерді біріктіруге, ерте анықтауды жетілдіруге және АСБ-ның көпфакторлы табиғатын шамадан тыс қарапайымдатпай, қайталанатын биомаркерлерді анықтауға бағытталуы қажет.
Түйінді сөздер: аутизм спектрінің бұзылыстары; балалар; этиология; генетикалық факторлар; нейроөрлеу; иммундық активация; пренаталдық факторлар; микробиота.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) относятся к нейроразвивающим состояниям, для которых характерны стойкие особенности социальной коммуникации и взаимодействия, а также ограниченные, повторяющиеся формы поведения, интересов или активности [1].

Поведенческие и психиатрические проявления при РАС существенно варьируют и могут включать раздражительность, агрессию, самоповреждающее поведение и нарушения эмоциональной регуляции [5]. Ранняя клиническая оценка имеет особое значение, поскольку проявления РАС могут становиться диагностически значимыми уже в первые годы жизни [18]. У части детей выражены минимальная вербальность и специфические коммуникативные трудности, которые требуют отдельной функциональной оценки [19]. Такая гетерогенность является одной из причин, по которой поиск единого этиологического механизма или универсального биомаркера остается малореалистичным.

Современная модель РАС основывается на взаимодействии генетической предрасположенности с особенностями раннего нейроразвития и потенциальными модифицирующими воздействиями среды. Современные обзоры объединяют данные о генетических, биологических и средовых факторах риска РАС [2]. Модели взаимодействия генов и среды рассматривают воспаление и аутофагию как возможные точки конвергенции отдельных механизмов [3]. Генетическая архитектура РАС включает редкие варианты, хромосомные изменения и полигенную компоненту [4]. Генетические синдромы и хромосомные аберрации дополнительно подчеркивают молекулярную гетерогенность спектра [5]. Пренатальные факторы среды рассматриваются как возможные модификаторы риска, однако их причинная роль требует осторожной интерпретации [10]. Патология беременности, включая преэклампсию, также обсуждается как один из потенциальных путей влияния на нейроразвитие [14]. Преждевременные роды, ограничение роста плода и другие особенности пренатальной среды связаны с нейроразвивающими исходами [15]. Генетико-эпидемиологические исследования показывают, что часть наблюдаемых связей среды с РАС может отражать корреляцию генов и среды [17]. Важная методологическая проблема состоит в том, что наличие статистической ассоциации еще не означает причинной связи.

Отдельный интерес представляет изучение нейробиологических и системных механизмов, способных модифицировать фенотип РАС. Структурные и функциональные особенности различных областей мозга описаны в нейровизуализационных и нейробиологических исследованиях [6]. Возможная роль мозжечка обсуждается как в контексте моторных нарушений, так и применительно к когнитивным и социально-коммуникативным функциям [7]. Дисрегуляция стресс-реактивных систем и аффективные расстройства представляют еще одно направление нейробиологических исследований [8]. Изменения врожденного иммунитета и нейровоспаления описаны у части пациентов с РАС [9]. Материнские инфекции и другие пренатальные воздействия среды рассматриваются как потенциальные модификаторы риска [10]. Механизм материнской иммунной активации обсуждается как возможное звено между инфекционным воздействием и нейроразвитием потомства [11]. Пренатальное воздействие парацетамола изучается как возможный фактор риска, однако имеющиеся данные требуют осторожной причинной интерпретации [12]. Ось «кишечник–мозг» и кишечная микробиота рассматриваются как перспективное направление исследования патогенеза РАС [13]. Эти направления расширяют представление о РАС как о состоянии, не сводимом к одному анатомическому или биохимическому дефекту.

Клиническая значимость обзора определяется необходимостью переводить быстро растущий массив биологических данных в корректную практическую интерпретацию. Для врача важно понимать, какие факторы имеют наиболее устойчивую доказательную базу, какие остаются гипотезами, а какие утверждения не

подтверждаются современными данными. Это особенно актуально для вопросов лекарственных воздействий во время беременности, инфекций, микробиоты и вакцинации.

Цель настоящего обзора — систематизировать современные данные об этиологических факторах, патогенетических механизмах и клинических особенностях РАС у детей, сопоставить уровень доказательств для генетических, нейробиологических, иммунных, пренатальных и средовых факторов и обозначить их клиническую интерпретацию.

Научная новизна и практическая значимость

Новизна настоящего обзора для обзорной статьи состоит в интеграции нескольких уровней доказательств — генетического, нейроанатомического, иммунологического, пренатального, микробиомного и клинического — в единую многофакторную модель. В отличие от перечисления потенциальных «причин», акцент сделан на разграничении трех уровней интерпретации: устойчиво подтвержденного фактора риска, статистической ассоциации и биологически правдоподобного механизма. Такой подход снижает риск причинной гиперинтерпретации и повышает практическую ценность обзора для ранней оценки, консультирования семей и определения направлений исследований.

Материалы и методы

Дизайн обзора и доказательная база

Работа выполнена в формате структурированного нарративного обзора. Аналитическая база включает 20 публикаций, представленных в исходной библиографии рукописи. В нее вошли обзорные статьи по этиологии и патогенезу РАС, публикации по генетике и нейроанатомии, исследования и обзоры иммунных и пренатальных факторов, работа по микробиоте, материалы по ранней диагностике, клиническому фенотипу и глобальной распространенности.

Подход к синтезу данных

Источники анализировались по тематическим блокам: (1) генетическая архитектура и взаимодействие «гены–среда»; (2) нейроанатомические и нейрофизиологические особенности; (3) врожденный иммунитет, нейровоспаление и материнская иммунная активация; (4) пренатальные, перинатальные и экологические ассоциации; (5) микробиота и ось «кишечник–мозг»; (6) клинические особенности, раннее выявление и поведенческие проявления. При интерпретации учитывался тип доказательств: данные генетических исследований, популяционные наблюдения, систематические обзоры и метаанализы, механистические обзоры и экспериментальные модели.

Критерии интерпретации

Поскольку включенные публикации различались по дизайну и целям, количественное объединение результатов не проводилось. Ассоциации, полученные в наблюдательных исследованиях, не интерпретировались как причинные без дополнительных подтверждающих данных. Результаты экспериментальных моделей использовались для обсуждения биологической правдоподобности, но не переносились напрямую на клиническую популяцию детей. Работа не позиционируется как систематический обзор, поскольку исходная рукопись не содержит полного воспроизводимого протокола поиска, отбора и формальной оценки риска систематической ошибки.

Результаты

Генетическая архитектура РАС и взаимодействие «гены–среда»

Генетический вклад является наиболее устойчивым компонентом современной этиологической модели РАС. Современные обзоры указывают на высокую наследуемость и участие разных классов генетических вариантов, включая редкие de novo мутации и вариации числа копий [4]. Генетические и хромосомные ассоциации демонстрируют, что одинаковый клинический фенотип может

формироваться при различной молекулярной основе [5]. Генетико-эпидемиологические данные дополнительно показывают сложное соотношение наследуемых факторов и условий среды [17]. Это объясняет, почему у разных пациентов могут быть сходные клинические проявления при различной молекулярной основе и, наоборот, один и тот же генетический вариант может сопровождаться неодинаковой тяжестью фенотипа.

В обзоре Sauer и соавт. [4] приведена классификация генов, ассоциированных с PAC, по базе SFARI. Она демонстрирует, что доказательность связи разных генов с PAC неодинакова и требует стратификации по уровню подтверждения. Конкретное число генов в динамических базах меняется по мере накопления новых данных; поэтому такие значения следует понимать как временной срез, а не фиксированный биологический перечень.

Хромосомные микроделеции и дупликации, включая варианты в областях 15q11–q13, 16p11.2 и 22q11–q13, а также некоторые синдромальные состояния могут сопровождаться аутистическими чертами и другими нейроразвивающими проявлениями [5]. Эти данные поддерживают клиническую целесообразность генетической оценки в выбранных случаях, особенно при сочетании PAC с дисморфизмом, эпилепсией, интеллектуальными нарушениями или врожденными аномалиями.

Концепция взаимодействия «гены–среда» подчеркивает, что генетический фон может влиять не только на биологическую чувствительность к внешним воздействиям, но и на вероятность самого контакта с определенной средой. Thapar и Rutter [17] показывают, что корреляция генов и среды способна частично объяснять некоторые наблюдаемые пренатальные ассоциации. Следовательно, простое обнаружение связи между воздействием во время беременности и PAC не позволяет исключить семейное генетическое смешение.

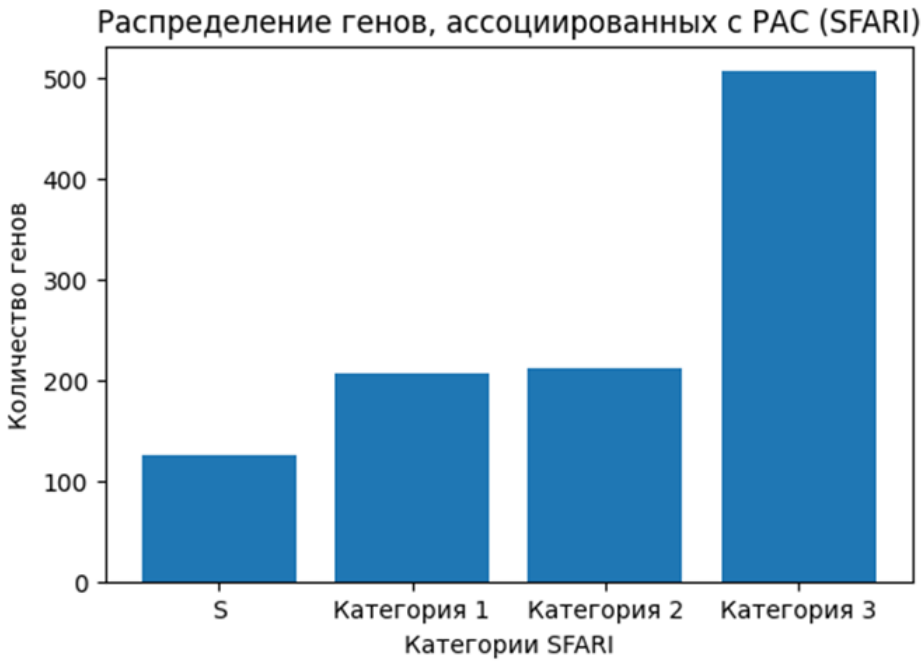


Рисунок 1 - Распределение генов, ассоциированных с PAC, по категориям SFARI в соответствии с данными источника [4]. Представленные количества отражают состояние классификации на момент публикации источника.

Нейроанатомические и нейрофизиологические особенности

Нейровизуализационные исследования не выявили единственного структурного паттерна, специфичного для всех детей с РАС. Вместо этого описывается выраженная межиндивидуальная вариабельность размеров и темпов роста отдельных структур, организации серого и белого вещества и функциональной связности [6]. Некоторые исследования отмечают раннее ускорение роста мозга у части детей, однако этот признак не является универсальным и не может использоваться как самостоятельный диагностический критерий.

Отдельное направление связано с мозжечком. Baizer [7] суммирует нейропатологические и нейровизуализационные данные, согласно которым изменения мозжечка могут быть связаны как с моторными особенностями, так и с когнитивными и социально-коммуникативными функциями. Вместе с тем вариабельность результатов не позволяет утверждать, что мозжечковая патология является общей причиной РАС у всех пациентов. Более корректно рассматривать ее как один из потенциальных компонентов распределенной нейронной дисфункции у отдельных подгрупп.

Стресс-реактивные системы также демонстрируют неоднородность. Обзор Oakley и соавт. [8] описывает изменения реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и автономной нервной системы у части людей с РАС, особенно в контексте сопутствующих аффективных симптомов. Направление изменений может различаться между исследованиями, поэтому единый «стрессовый профиль РАС» не установлен.

Иммунная дисрегуляция и материнская иммунная активация

Иммунологические исследования выявляют у отдельных групп пациентов с РАС изменения цитокинового профиля, врожденной иммунной реактивности и нейровоспалительных маркеров [9]. Повышение некоторых провоспалительных цитокинов и снижение регуляторных сигналов описывались в периферической крови и клеточных моделях. Однако результаты различаются по возрасту, клинической тяжести, биоматериалу и методам измерения, что ограничивает использование этих показателей как специфичных диагностических биомаркеров.

Материнские инфекции во время беременности рассматриваются как один из потенциальных пренатальных факторов риска РАС [10]. Материнская иммунная активация представляет отдельный биологически правдоподобный механизм, который может связывать воспалительный ответ с особенностями нейроразвития потомства [11]. При этом сама инфекция, выраженность воспалительной реакции, срок гестации, лечение и генетический фон матери могут действовать совместно. Популяционные ассоциации требуют осторожной интерпретации, поскольку остаточное смешение и неодинаковая точность регистрации инфекций способны существенно влиять на оценки риска.

Работа Massarali и соавт. [11], опубликованная на раннем этапе пандемии COVID-19, обсуждала SARS-CoV-2 главным образом как теоретически значимый пример вирус-индуцированной материнской иммунной активации. Такие механистические рассуждения важны для постановки гипотез, но сами по себе не доказывают, что материнская инфекция SARS-CoV-2 вызывает РАС у ребенка.

Пренатальные, перинатальные и экологические ассоциации

К потенциальным пренатальным и перинатальным факторам, обсуждаемым в литературе, относятся различные воздействия. Пренатальные инфекции и другие факторы среды рассматриваются как возможные модификаторы риска РАС [10]. Вопрос о пренатальном воздействии парацетамола изучается в наблюдательных исследованиях и требует осторожной интерпретации [12]. Преэклампсия и плацентарная дисфункция ассоциированы с

риском неблагоприятных нейроразвивающих исходов [14]. Преждевременные роды, низкая масса тела и ограничение внутриутробного роста также обсуждаются как факторы риска нейроразвивающих нарушений [15]. На уровне популяций некоторые из этих факторов ассоциированы с повышенной вероятностью РАС или других нейроразвивающих нарушений, однако величина и устойчивость связей неодинаковы.

Преэклампсия и связанные с ней плацентарные нарушения рассматриваются как возможный путь влияния гипоксии, воспаления и сосудистой дисфункции на развитие нервной системы [14]. Аналогично преждевременные роды и низкая масса тела при рождении связаны с повышенной частотой различных нарушений нейроразвития, включая РАС, но не являются специфичными для аутизма [15].

Вопрос пренатального применения парацетамола требует особенно осторожного прочтения. Обзор Bührer и соавт. [12] обсуждает наблюдательные ассоциации между пренатальным воздействием ацетаминофена и нейроразвивающими исходами. Такие исследования уязвимы к смешению по показанию: сама причина приема препарата, например инфекция, лихорадка или боль, может быть связана с исходом. Поэтому имеющиеся ассоциации не следует формулировать как доказанную причинную связь.

Негенетические факторы, включая возраст родителей, питание матери и воздействие токсичных веществ, рассматриваются как потенциальные модификаторы риска РАС [1]. Современные обзоры также включают широкий спектр биологических и средовых факторов, способных взаимодействовать с нейроразвитием [2]. Пренатальные экологические воздействия и особенности беременности остаются предметом активного изучения [10]. Пренатальная среда, включая питание, стресс, загрязнение воздуха и нарушения плацентарной функции, может быть связана с риском нейроразвивающих расстройств [15]. В большинстве случаев данные подтверждают многофакторную модель, но не позволяют выделить один внешний фактор как самостоятельную причину РАС.

Отдельно следует разграничивать обсуждение воспаления и аутофагии в механистических работах [3] и вопрос вакцинации. Наличие биологически правдоподобного механизма не является доказательством клинического риска. Крупные эпидемиологические исследования и обзоры безопасности не подтверждают причинной связи между вакцинами и аутизмом [16].

Кишечная микробиота и ось «кишечник–мозг»

Изменения состава кишечной микробиоты у людей с РАС описываются во многих работах, однако их направление и воспроизводимость зависят от питания, возраста, лекарственной терапии, желудочно-кишечных симптомов и методики секвенирования [13]. Поэтому пока невозможно выделить единый «микробиом РАС».

Экспериментальные модели предоставляют интересные механистические данные. В частности, трансплантация микробиоты от доноров с РАС животным сопровождалась изменениями поведения и метаболических профилей [13]. Эти результаты поддерживают возможность двунаправленного взаимодействия между кишечником и мозгом, но не доказывают, что микробиота является первичной причиной РАС у детей. Для клинического применения необходимы воспроизводимые проспективные исследования и стандартизация факторов питания и сопутствующей терапии.

Клинический фенотип, раннее выявление и поведенческие особенности

Клинические признаки РАС обычно становятся заметными в раннем детстве, однако время их появления и выраженность различаются. Современные данные показывают, что часть детей может быть надежно диагностирована уже в возрасте около 18–24 месяцев при использовании

специализированной мультидисциплинарной оценки, тогда как у других клиническая картина становится очевидной позднее [18]. Наличие поздней диагностики не означает, что состояние «возникло» в школьном возрасте; чаще это отражает вариабельность раннего фенотипа, диагностическое маскирование другими задержками развития или изменение требований среды.

Речевой профиль при РАС крайне неоднороден. Понятие минимальной вербальности не следует полностью отождествлять с отсутствием речи: пациенты могут иметь различные уровни функциональной коммуникации, понимания языка и альтернативных способов общения [19]. Оценка должна учитывать не только количество произносимых слов, но и коммуникативную функцию, когнитивный уровень и адаптивное поведение.

Поведенческие трудности, включая раздражительность, агрессию и самоповреждающее поведение, могут существенно увеличивать клиническую нагрузку при РАС [5]. Аффективные нарушения, тревога и особенности стресс-реактивных систем также требуют отдельной клинической оценки [8]. Эти проявления не являются обязательными признаками РАС. Их наличие требует поиска сопутствующих причин: боли, нарушений сна, сенсорной перегрузки, заболеваниями, генетикой, плацентарной функцией и медицинскими вмешательствами. Аналогично обнаружение иммунных маркеров после постановки диагноза не доказывает, что именно иммунная дисрегуляция инициировала РАС.

Эта логика особенно важна в общественно чувствительных вопросах. Механистические гипотезы о воспалении, алюминии или иммунной активации не должны использоваться как основание для утверждения о причинной связи вакцинации с аутизмом, поскольку такая связь не подтверждается эпидемиологическими данными [16]. Сходным образом тревожных и аффективных расстройств, проблем коммуникации и других медицинских состояний.

Глобальные данные подтверждают значительную распространенность РАС и необходимость развития доступных служб раннего выявления и поддержки [20]. При этом клиническая ценность оценки определяется не только формальным диагнозом, но и индивидуальным профилем сильных сторон, потребностей и сопутствующих состояний ребенка.

Обсуждение

Интеграция основных результатов

Главный вывод обзора состоит в том, что современная этиология РАС не укладывается в однофакторную модель. Наиболее сильная доказательная база относится к генетической архитектуре, но даже она не объясняет весь фенотип. Нейроанатомические, иммунные, пренатальные и микробиомные данные скорее указывают на несколько возможных путей, способных модифицировать нейроразвитие и клиническое проявление у генетически и биологически неоднородных групп.

Для корректной интерпретации важно разделять понятия риска, ассоциации и причины. Например, преэклампсия или преждевременные роды могут быть статистически связаны с РАС, но эти факторы также связаны с материнскими

наблюдательные данные о парацетамоле требуют контроля смешения и не позволяют формулировать прямой запрет на клинически обоснованное применение препарата только на основании риска РАС [12].

Клиническая значимость

Для клинической практики важна многоуровневая оценка поведения, эмоциональной регуляции, генетических и психиатрических ассоциаций [5]. Ранняя диагностическая оценка должна учитывать возраст появления симптомов и динамику клинического фенотипа [18]. У минимально вербальных детей необходимо отдельно

оценивать функциональную коммуникацию и индивидуальный языковой профиль [19]. Биологические исследования пока не заменяют клиническую диагностику, но помогают формировать более точные гипотезы о подтипах и будущих биомаркерах.

Сильные стороны и ограничения обзора

Сильной стороной работы является интеграция генетических, нейробиологических, иммунологических, пренатальных, микробиомных и клинических данных в одной аналитической рамке. Дополнительное преимущество — критическое разграничение ассоциации и причинности, что особенно важно для тем, потенциально влияющих на решения родителей и общественное здоровье.

Ограничения связаны прежде всего с нарративным дизайном. В исходной рукописи не документирован полностью воспроизводимый поиск по базам данных, даты поиска, число найденных и исключенных публикаций, двойной независимый отбор и формальная оценка риска систематической ошибки. Доказательная база включает публикации разных типов — от систематических обзоров до механистических и экспериментальных работ, что не позволяет рассчитывать единый эффект.

Часть результатов в источниках основана на вторичных ссылках на более ранние исследования, поэтому в настоящем тексте они интерпретировались через соответствующий обзорный источник, а не как самостоятельные первичные доказательства. Кроме того, динамические базы генов и быстро развивающиеся направления, такие как микробиота и постпандемические исследования материнских инфекций, требуют регулярного обновления.

Заключение

Расстройства аутистического спектра у детей имеют многофакторную и гетерогенную природу. Наиболее убедительные данные подтверждают существенный генетический вклад, тогда как нейробиологические, иммунные, пренатальные и экологические факторы, вероятно, модифицируют риск и фенотип через несколько взаимосвязанных механизмов.

Ни один из рассмотренных негенетических факторов не может рассматриваться как универсальная причина РАС. Наблюдательные ассоциации требуют проверки на смешение, а экспериментальные данные — клинической валидации. В частности, существующая доказательная база не поддерживает причинную связь между вакцинацией и аутизмом [16].

Дальнейший прогресс связан с крупными продольными когортами, интеграцией геномики, иммунологии, нейровизуализации и клинической фенотипизации, а также с разработкой воспроизводимых и клинически значимых биомаркеров. Для практики приоритетом остаются своевременное выявление, оценка индивидуальных потребностей ребенка и поддержка семьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1 Ashmawi NS, Hammoda MA. Early prediction and evaluation of risk of autism spectrum disorders. Cureus. 2022;14(3):e23465. doi:10.7759/cureus.23465.

2 Wang L, Wang B, Wu C, Wang J, Sun M. Autism spectrum disorder: neurodevelopmental risk factors, biological mechanism, and precision therapy. Int J Mol Sci. 2023;24(3):1819. doi:10.3390/ijms24031819.

3 Angrand L, Masson JD, Rubio-Casillas A, Nosten-Bertrand M, Crépeaux G. Inflammation and autophagy: a convergent point between autism spectrum disorder-related genetic and environmental factors: focus on aluminum adjuvants. Toxics. 2022;10(9):518. doi:10.3390/toxics10090518.

4 Sauer AK, Stanton JE, Hans S, Grabrucker AM. Autism spectrum disorders: etiology and pathology. In: Grabrucker AM, editor. Autism Spectrum Disorders [Internet]. Brisbane (AU): Exon

Publications; 2021. Chapter 1. doi:10.36255/exonpublications.autismspectrumdisorders.2021.etiology.
5 Genovese A, Butler MG. The autism spectrum: behavioral, psychiatric and genetic associations. Genes (Basel). 2023;14(3):677. doi:10.3390/genes14030677.
6 Lamanna J, Meldolesi J. Autism spectrum disorder: brain areas involved, neurobiological mechanisms, diagnoses and therapies. Int J Mol Sci. 2024;25(4):2423. doi:10.3390/ijms25042423.
7 Baizer JS. Neuroanatomy of autism: what is the role of the cerebellum? Cereb Cortex. 2024;34(13):94-103. doi:10.1093/cercor/bhae050.
8 Oakley B, Loth E, Murphy DG. Autism and mood disorders. Int Rev Psychiatry. 2021;33(3):280-299. doi:10.1080/09540261.2021.1872506.
9 Hughes HK, Moreno RJ, Ashwood P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD). Brain Behav Immun. 2023;108:245-254. doi:10.1016/j.bbi.2022.12.001.
10 Love C, Sominsky L, O'Hely M, Berk M, Vuillermin P, Dawson SL. Prenatal environmental risk factors for autism spectrum disorder and their potential mechanisms. BMC Med. 2024;22(1):393. doi:10.1186/s12916-024-03617-3.
11 Massarali A, Adhya D, Srivastava DP, Baron-Cohen S, Kotter MR. Virus-induced maternal immune activation as an environmental factor in the etiology of autism and schizophrenia. Front Neurosci. 2022;16:834058. doi:10.3389/fnins.2022.834058.
12 Bührer C, Endesfelder S, Scheuer T, Schmitz T. Paracetamol (acetaminophen) and the developing brain. Int J Mol Sci. 2021;22(20):11156. doi:10.3390/ijms222011156.
13 Alharthi A, Alhazmi S, Alburae N, Bahieldin A. The human gut microbiome as a potential factor in autism spectrum disorder. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1363. doi:10.3390/ijms23031363.
14 Botelho RM, Silva ALM, Borbely AU. The autism spectrum disorder and its possible origins in pregnancy. Int J Environ Res Public Health. 2024;21(3):244. doi:10.3390/ijerph21030244.
15 Doi M, Usui N, Shimada S. Prenatal environment and neurodevelopmental disorders. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:860110. doi:10.3389/fendo.2022.860110.
16 Conklin L, Hviid A, Orenstein WA, Pollard AJ, Wharton M, Zuber P. Vaccine safety issues at the turn of the 21st century. BMJ Glob Health. 2021;6(Suppl 2):e004898. doi:10.1136/bmjgh-2020-004898.
17 Thapar A, Rutter M. Genetic advances in autism. J Autism Dev Disord. 2021;51(12):4321-4332. doi:10.1007/s10803-020-04685-z.
18 Yu Y, Ozonoff S, Miller M. Assessment of autism spectrum disorder. Assessment. 2024;31(1):24-41. doi:10.1177/10731911231173089.
19 Posar A, Visconti P. Update about "minimally verbal" children with autism spectrum disorder. Rev Paul Pediatr. 2022;40:e2020158. doi:10.1590/1984-0462/2022/40/2020158.
20 Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Ital J Pediatr. 2022;48(1):112. doi:10.1186/s13052-022-01310-w.

Этическое одобрение и согласие на участие

Обзор основан исключительно на ранее опубликованных данных и не предусматривал привлечения новых участников, использования биологического материала или обработки персональных медицинских данных. В связи с этим одобрение локального этического комитета и получение информированного согласия не требовались.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в связи с данной статьей.

Вклад авторов
Ж.М. Ізбасар - концептуализация; проведение исследования; курирование данных; написание первоначального варианта рукописи.
С.М. Жарменов - концептуализация; научное руководство.
Н.Б. Есимов - рецензирование и редактирование рукописи.
А.Д. Есимова - рецензирование и редактирование рукописи.
Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию рукописи и принимают ответственность за целостность работы.

Финансирование
Исследование не получало внешнего финансирования.

Доступность данных
Все данные, использованные в настоящем обзоре, содержатся в цитируемых публикациях; новый первичный набор данных не создавался.

Ethics approval and consent to participate
This review was based exclusively on previously published data and did not involve the recruitment of new participants, the use of biological materials, or the processing of personal medical data. Therefore, local ethics committee approval and informed consent were not required.

Conflict of interest
The authors declare that they have no conflicts of interest requiring disclosure in relation to this article.

Author contributions
Zh.M. Izbassar - Conceptualization; Investigation; Data Curation; Writing - Original Draft. S.M. Zharmenov - Conceptualization; Supervision. N.B. Yessimov - Writing - Review & Editing. A.D. Yessimova - Writing - Review & Editing. All authors read and approved the final version of the manuscript and accept responsibility for the integrity of the work.

Funding
The study received no external funding.

Data availability
All data used in this review are contained in the cited publications; no new primary dataset was generated.

Этикалық мақұлдау және зерттеуге қатысуға келісім
Шолу тек бұрын жарияланған деректерге негізделген және жаңа қатысушыларды тартуды, биологиялық материалды пайдалануды немесе дербес медициналық деректерді өңдеуді көздемейді. Осыған байланысты жергілікті этика комитетінің мақұлдауы және ақпараттандырылған келісім алу талап етілмеді.

Мүдделер қақтығысы
Авторлар осы мақалаға қатысты ашып көрсетуді талап ететін мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.

Авторлардың үлесі
Ж.М. Ізбасар - Conceptualization; Investigation; Data Curation; Writing - Original Draft. С.М. Жарменов - Conceptualization; Supervision. Н.Б. Есимов - Writing - Review & Editing. А.Д. Есимова - Writing - Review & Editing. Барлық авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасын оқып, мақұлдады және жұмыстың тұтастығына жауапкершілік алады.

Қаржыландыру
Зерттеу сыртқы қаржыландыру алған жоқ.

Деректердің қолжетімділігі
Шолуда пайдаланылған барлық деректер сілтеме жасалған жарияланымдарда қамтылған; осы жұмыс шеңберінде жаңа бастапқы деректер жиынтығы жасалған жоқ.

Сведения об авторах:
Автор для корреспонденции. Ізбасар Жаңыл Мұхтарқызы - КГП на ПХВ «Центр психического здоровья» г. Алматы, врач-психиатр амбулаторно-диагностического отделения. E-mail: zhanyl.izbasar@mail.ru; телефон: +7 701 944 7569; ORCID: 0009-0008-0489-2305.
Жарменов Самат Мадиханович - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, ТОО «Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», заведующий кафедрой хирургии. Телефон: +7 701 739 36 35; E-mail: szharmenov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4022-3164.
Есимов Наби Болатович - PhD, РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК, заместитель генерального директора по клинической и научной работе. Телефон: +7 702 296 2888; E-mail: nabi_es@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7827-5125; Author ID: 57214306539.
Есимова Алия Джумабековна - магистрант НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби». Телефон: +7 701 411 1699; E-mail: Aleka.06@mail.ru; ORCID: 0009-0001-1188-6930.

Information about the authors:
Corresponding author. Zhanyl M. Izbassar — Center for Mental Health of Almaty city, psychiatrist, outpatient diagnostic department. E-mail: zhanyl.izbasar@mail.ru; phone: +7 701 944 7569; ORCID: 0009-0008-0489-2305.
Samat M. Zharmenov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Kazakhstan Medical University “KSPH”, Head of the Department of Surgery. Phone: +7 701 739 36 35; E-mail: szharmenov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4022-3164.
Nabi B. Yessimov — PhD, Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Deputy Director General for Clinical and Scientific Affairs. Phone: +7 702 296 2888; E-mail: nabi_es@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7827-5125; Author ID: 57214306539.
Aliya D. Yessimova — Master’s student, Al-Farabi Kazakh National University. Phone: +7 701 411 1699; E-mail: Aleka.06@mail.ru; ORCID: 0009-0001-1188-6930.

Авторлар туралы мәліметтер
Хат-хабар алмасуға жауапты автор. Ізбасар Жаңыл Мұхтарқызы — Алматы қаласының «Психикалық денсаулық орталығы» ШЖҚ КМК, амбулаториялық-диагностикалық бөлімшенің дәрігер-психиатры. E-mail: zhanyl.izbasar@mail.ru; телефон: +7 701 944 7569; ORCID: 0009-0008-0489-2305.
Жарменов Самат Мадиханұлы — медицина ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, хирургия кафедрасының меңгерушісі. Телефон: +7 701 739 36 35; E-mail: szharmenov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4022-3164.
Есімов Наби Болатұлы — PhD, ҚР ДСМ «Республикалық ғылыми-практикалық психикалық денсаулық орталығы» ШЖҚ РМК, клиникалық және ғылыми жұмыстар жөніндегі бас директордың орынбасары. Телефон: +7 702 296 2888; E-mail: nabi_es@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7827-5125; Author ID: 57214306539.
Есімова Әлия Жұмабекқызы — әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің магистранты. Телефон: +7 701 411 1699; E-mail: Aleka.06@mail.ru; ORCID: 0009-0001-1188-6930.