BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-151

Обзорная статья / Review article

Ассоциация между мочеполовыми инфекциями матери и риском развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и расстройств аутистического спектра у детей по данным систематического обзора

П.С. Исаева[1], https://orcid.org/0009-0004-4220-0315, coronoidea.1448@gmail.com
М.Р. Муршудли[1], https://orcid.org/0009-0006-2837-8154, mmurshudli@mail.ru
А.В. Струкова[2], https://orcid.org/0009-0009-6579-8299, al.stk1984@gmail.com
Н.А. Забродин[2], https://orcid.org/0009-0007-7453-0230, zabrodin.2001@yandex.ru
Д.С. Петелин[2]✉, https://orcid.org/0000-0002-2228-6316, petelinhome1@yandex.ru

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Резюме

Введение. Расстройства аутистического спектра и синдром дефицита внимания с гиперактивностью относятся к числу наиболее значимых и широко распространенных психических расстройств, манифестирующих в детском и подростковом возрасте. Их этиология и патогенез изучены недостаточно, и, скорее всего, к их формированию приводит комплекс факторов. В числе прочего накапливаются данные о роли различных вредностей и заболеваний матери, которые повышают риск формирования нейропсихических расстройств у потомства. В их числе – мочеполовые инфекции, вклад которых в развитие расстройств аутистического спектра и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью до сих пор систематически не изучался.

Цель. Установить вклад материнских мочеполовых инфекций в формирование у детей расстройств аутистического спектра и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью.

Материалы и методы. Был проведен электронный поиск в базах данных Scopus и PubMed для получения соответствующей литературы до августа 2022 г. Стратегия поиска включала комбинацию ключевых слов и MESH-терминов: «урогенитальные инфекции», «аутизм», «расстройства аутистического спектра», «синдром дефицита внимания с гиперактивностью» и «материнские инфекции».

Результаты. В доступной литературе было идентифицировано 10 работ на данную тематику: 6 посвящены расстройствам аутистического спектра и 4 – синдрому дефицита внимания с гиперактивностью. Во всех включенных в анализ работах по синдрому дефицита внимания с гиперактивностью была выявлена ассоциация между мочеполовыми инфекциями и нейропсихическим расстройствам. При расстройствах аутистического спектра полученные данные были более противоречивыми. Гетерогенность доступных сведений (разный дизайн, различные определения и подходы к диагностике мочеполовых инфекций) не позволила провести метаанализ.

Заключение. Мочеполовые инфекции играют патогенетическую роль в формировании синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, в то время как их влияние на развитие расстройств аутистического спектра представляется менее однозначным. Необходимо продолжить работу в этой области с более унифицированным дизайном для формирования практических рекомендаций по превенции нейропсихических расстройств.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, материнские инфекции, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, расстройства аутистического спектра

Для цитирования: Исаева ПС, Муршудли МР, Струкова АВ, Забродин НА, Петелин ДС. Ассоциация между мочеполовыми инфекциями матери и риском развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и расстройств аутистического спектра у детей по данным систематического обзора. *Медицинский совет.* 2024;18(3):80–87. https://doi.org/10.21518/ms2024-151.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Исаева ПС, Муршудли МР, Струкова АВ, Забродин НА, Петелин ДС, 2024

Association between maternal genitourinary infections and the risk of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children according to a systematic review

Polina S. Isaeva[1], https://orcid.org/0009-0004-4220-0315, coronoidea.1448@gmail.com
Minara R. Murshudli[1], https://orcid.org/0009-0006-2837-8154, mmurshudli@mail.ru
Alina V. Strukova[2], https://orcid.org/0009-0009-6579-8299, al.stk1984@gmail.com
Nikita A. Zabrodin[2], https://orcid.org/0009-0007-7453-0230, zabrodin.2001@yandex.ru
Dmitry S. Petelin[2]✉, https://orcid.org/0000-0002-2228-6316, petelinhome1@yandex.ru
[1] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract
Introduction. Autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder are among the most significant and widespread mental disorders that manifest in childhood and adolescence. Their etiology and pathogenesis have not been studied enough and most likely a complex of factors leads to their formation. Among other things, data are accumulating on the role of various hazards and diseases of the mother, which increase the risk of neuropsychiatric disorders in offspring. These include genitourinary infections, whose contribution to the development of autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder has not yet been systematically studied.
Aim. To establish the contribution of maternal genitourinary infections to the formation of autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in children.
Materials and methods. An electronic search was conducted in the Scopus and Pubmed databases to obtain relevant literature by August 2022. The search strategy included a combination of keywords and MESH terms: urogenital infections, and autism, and autism spectrum disorders, and attention deficit hyperactivity disorder, and maternal infections.
Results. On this topic 10 papers have been identified in the available literature – 6 on autism spectrum disorders and 4 on attention deficit hyperactivity disorder. In all the papers on attention deficit hyperactivity disorder included in the analysis, an association between genitourinary infections and neuropsychiatric disorders was revealed. In the case of autism spectrum disorders, the data obtained were more contradictory. The heterogeneity of the available data (different designs, different deficits and approaches to the diagnosis of genitourinary infections) did not allow for a meta-analysis.
Conclusions. Genitourinary infections play a pathogenetic role in the formation of attention deficit hyperactivity disorder, while the effect of genitourinary infections on the development of autism spectrum disorders seems less unambiguous. It is necessary to continue work in this area with a more unified design to form practical recommendations for the prevention of neuropsychiatric disorders.

Keywords: urogenital infections, maternal infections, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorders

For citation: Isaeva PS, Murshudli MR, Strukova AV, Zabrodin NA, Petelin DS. Association between maternal genitourinary infections and the risk of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children according to a systematic review. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):80–87. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-151.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Детская психиатрия занимает особое положение среди научных дисциплин, связанных с ментальным здоровьем, поскольку возникающие в детском возрасте расстройства часто либо приводят к ранней инвалидизации, либо персистируют во взрослом возрасте, значительно ухудшая качество жизни [1]. При этом своевременная диагностика, основанная на знании этиологических факторов нейропсихических заболеваний детского возраста, лучшее понимание патогенеза этих расстройств позволят оптимизировать подходы к их предотвращению и лечению. Концепция минимального мозгового повреждения [2] объясняет развитие определенных психических расстройств пре- и перинатальным действием вредных факторов, повреждающих определенные мозговые структуры. Среди таких расстройств чаще всего упоминаются умственная отсталость, расстройства аутистического спектра (РАС) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [3]. Патогенез умственной отсталости достаточно хорошо изучен и связан с генетическими причинами, поражением плода во внутриутробном периоде, значительной недоношенностью, родовыми травмами, поражениями головного мозга (травматическими, инфекционными) и психической депривацией [4–6]. Патогенез РАС и СДВГ в свою очередь изучен в гораздо меньшей степени и, скорее всего, является мультифакторным [7–9]. По доступным данным, наряду с прочим, вклад может вносить патологическое течение беременности: преэклампсия и эклампсия [10], сахарный диабет матери [11] и, наконец, инфекционные заболевания [12].

РАС – гетерогенная группа нарушений нейроразвития, включающих различные нозологические определения: синдром Аспергера, синдром Каннера, детский аутизм, атипичный аутизм, детское дезинтегративное расстройство, а также множество хромосомных и генетических синдромов, характеризующихся триадой нарушений социального взаимодействия, общения, стереотипного поведения [13–15]. В работе J. Zeidan et al. указано, что распространенность РАС составляет в среднем 1% [16]. Современные данные показывают, что 20% пациентов с тяжелыми формами аутизма имеют неблагоприятный прогноз, когнитивный дефицит и, соответственно, нуждаются в большем объеме помощи в зрелом возрасте[1].

СДВГ – психоневрологическое поведенческое расстройство, начинающееся в детском возрасте [17], проявляется такими симптомами, как трудности с концентрацией внимания, гиперактивность и плохо управляемая импульсивность [13]. По последним данным G. Polanczyk et al. по эпидемиологии СДВГ, его мировая распространенность составляет более 5% [18].

Предположительно, материнские заболевания во время беременности повышают риск развития минимальной мозговой дисфункции плода, а следовательно, становится более вероятным развитие психических и неврологических заболеваний, в числе которых – РАС и СДВГ [4, 19]. Однако истинная роль и удельный вес данных материнских патологий в структуре болезненности достоверно не установлены.

Отдельным этиологическим фактором среди материнских инфекций, вероятно, являются урогенитальные. Данный систематический обзор посвящен влиянию мочеполовых инфекционных заболеваний матери на риск развития СДВГ и РАС у потомства. Поскольку наличие влияния и его механизм до конца не изучены, актуальность работы состоит в поиске и анализе имеющихся данных об урогенитальной инфекции как предположительного этиологического фактора развития РАС и СДВГ у ребенка.

Цель систематического обзора – представить объективную и надежную сводку существующих исследований по теме связи между урогенитальными инфекционными заболеваниями у матери и развитием РАС/СДВГ у потомства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

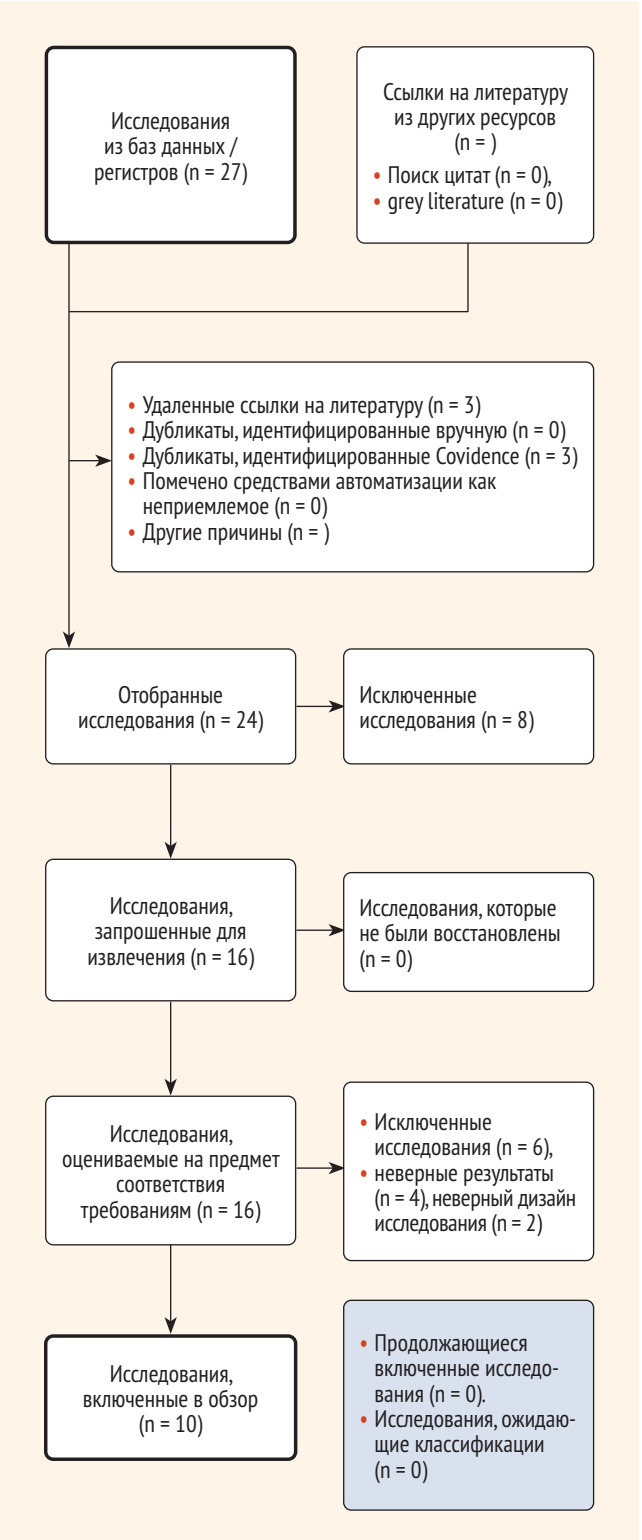
Регистрация протокола

Отчет об этом систематическом обзоре представлен в соответствии с рекомендациями, изложенными в заявлении о предпочтительных элементах отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [20]. Обзор был зарегистрирован в PROSPERO Национального института исследований в области здравоохранения [21].

Стратегии поиска литературы

Был проведен обширный электронный поиск в базах данных Scopus и PubMed для получения соответствующей литературы до августа 2022 г. Стратегия поиска включала комбинацию ключевых слов и MESH-терминов: «урогенитальные инфекции», «аутизм», «РАС», «СДВГ» и «материнские инфекции». Во всех отобранных для скрининга исследованиях проводился анализ списков литературы для поиска дополнительных исследований. Итоговые данные по скринированным и отобранным статьям представлены на *рисунке*.

● ***Рисунок 1.*** Алгоритм отбора статей
● ***Figure 1.*** Article selection algorithm



[1] Комплексные и согласованные усилия по ведению расстройств аутистического спектра: доклад Секретариата. Режим доступа: https://iris.who.int/handle/10665/171432.

Приемлемость и критерии отбора

Типы исследований

Были *включены* наблюдательные исследования (ретроспективные когортные, «случай – контроль»), стратегию отбора см. на *рисунке*. Все оригинальные исследования должны были сообщать о любых урогенитальных инфекциях матери во время беременности и развитии РАС/СДВГ у потомства. Мы *не включили* исследования, в которых:

1) отсутствовали доступные данные;

2) был неверный дизайн исследования (обзоры, отчеты о случаях, письма или рефераты);

3) были перекрывающиеся наборы данных;

4) исследования *in vitro* и исследования, не связанные с человеком.

Статьи должны были быть написаны на английском языке.

Участники/популяция

Матери любого возраста и этнической группы, а также их дети любого пола.

Вмешательства/воздействия

Мы искали информацию о наличии влияния какой-либо мочеполовой инфекции на вероятность развития у потомства СДВГ или РАС. В качестве группы сравнения использовалось потомство без диагностированного СДВГ или РАС.

Исходы

В качестве основной меры исхода использовалось отношение шансов (ОШ) или относительный риск (ОР) развития двух изучаемых в настоящем обзоре исследований.

Стратегия отбора информации

Алгоритм отбора статей для анализа представлен на *рисунке*. Все отобранные для систематического обзора исследования независимо друг от друга экстрагировались двумя авторами (Д.П. и П.И.). При наличии расхождений в трактовке материала статьи использовалась консультация независимых экспертов, знакомых с протоколом настоящего исследования (Н.З. и А.С.). Экстрагированные данные оформлялись в виде сводной таблицы, содержащей данные об авторах, годе публикации, стране выполнения и дизайне исследования, изучаемых инфекциях и исходе (ОШ или ОР). В соответствии с целями настоящего исследования данные были оформлены в две таблицы – относительно РАС (*табл. 1*) [22–27] и СДВГ (*табл. 2*) [28–31].

● ***Таблица 1.*** Характеристика исследований, посвященных расстройствам аутистического спектра
● ***Table 1.*** Characteristics of studies on autism spectrum disorders

Авторы, ссылка	Страна, где выполнено исследование	Случай – контроль или когортное	Общее число наблюдений	Изучаемые инфекции	ОШ или ОР, найденный в исследовании
B.J.S. Al-Haddad et al. [22]	Швеция	Когортное	1 791 520	МВП (без уточнения)	ОР 1,89; 95% ДИ 1,23–2,90
S.Y. Fang et al. [23]	Тайвань	Случай – контроль	20 918	Венерические в 3-м триместре с 2 и более визитами к врачу	ОР 1,34; 95% ДИ 1,12–1,60
				МВП на всем протяжении беременности	ОШ 1,07; 95% ДИ 0,84–1,36; ОР 1,41; 95% ДИ 1,02–1,96
				МВП в 1-м триместре	ОШ 0,81; 95% ДИ 0,54–1,23; ОР 1,54; 95% ДИ 0,87–2,72
				МВП во 2-м триместре	ОШ 1,11; 95% ДИ 0,79–1,56; ОР 1,52; 95% ДИ 0,87–2,63
				МВП в 3-м триместре	ОШ 1,57; 95% ДИ 1,06–2,32; ОР 1,42; 95% ДИ 0,77–2,60
				Венерические на всем протяжении беременности	ОШ 0,98; 95% ДИ 0,88–1,10; ОР 1,08; 95% ДИ 0,97–1,20
				Венерические в 1-м триместре	ОШ 1,12; 95% ДИ 0,88–1,14; ОР 1.06; 95% ДИ 0,89–1,26
A.T. Langridge et al. [24]	Австралия	Когортное	380 153	МВП (без уточнения)	РАС с УО: ОШ 0,99; 95% ДИ 0,70–1,40; РАС без УО: ОШ 1,12; 95% ДИ 0,73–1,70
M. Mahic et al. [25]	Норвегия	Случай – контроль	906	ВПГ-1	Нет корреляции
				ВПГ-2 у мальчиков	ОР 2,07; 95% ДИ 1,06–4,06
				ВПГ-2 у девочек	Нет корреляции
				Цитомегаловирус	Нет корреляции
				Краснуха	Нет корреляции
				Токсоплазмоз	Нет корреляции
B.L. Slawinski et al. [26]	США	Когортное	82	Цитомегаловирус IG	ОШ 4,3; 95% ДИ 1,2–7,4, p = 0,01
				ВПГ-2 IG	ОШ 1,9; 95% ДИ –2,8...6,7, p = 0,42
O. Zerbo et al. [27]	США	Случай – контроль	407 случаев и 2075 контролей	Мочеполовые в целом	ОШ 1,39; 95% ДИ 1,02–1,9

Примечание. ОШ – отношение шансов; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; МВП – мочевыводящие пути; РАС – расстройства аутистического спектра; УО – умственная отсталость; ВПГ – вирус простого герпеса.

● ***Таблица 2.*** Характеристика основных исследований, посвященных синдрому дефицита внимания с гиперактивностью
● ***Table 2.*** Characteristics of the main studies on attention deficit hyperactivity disorder

Автор, ссылка	Страна, где выполнено исследование	Случай – контроль или когортное	Общее число наблюдений	Изучаемые инфекции	ОШ или ОР, найденный в исследовании
J.R. Mann et al. [28]	США	Когортное	84 721	Мочеполовые в целом	ОР 1,29; 95% ДИ 1,23–1,35
				Трихомониаз	p = 0,663
				Хламидиоз	p = 0,461
				Гонорея	p = 0,176
				МВП	p < 0,001
				Кандидоз	p = 0,803
D. Silva et al. [29]	США	Случай – контроль	12 991	Мочеполовые (мальчики)	ОР 1,26; 95% ДИ 1,11–1,44
				Мочеполовые (девочки)	ОР 1,33; 95% ДИ 1,04–1,70
				МВП (мальчики)	ОР 2,46; 95% ДИ 1,73–3,51
				МВП (девочки)	ОР 2,09; 95% ДИ 0,90–4,85
K.M. Walle et al. [30]	Норвегия	Когортное	112 000	Мочеполовые в целом	сОР 1,07; 95% ДИ 0,99–1,16
				Мочеполовые с лихорадкой	сОР 1,53; 95% ДИ 1,21–1,93
				Мочеполовые в 1-м триместре	сОР 1,48; 95% ДИ 0,93–2,34
				Мочеполовые во 2-м триместре	сОР 1,42; 95% ДИ 1,06–1,9
				Мочеполовые в 3-м триместре	сОР 1,42; 95% ДИ 1,06–1,9
J. Werenberg Dreier et al. [31]	Дания	Когортное	89 146	Мочеполовые в 33–36 нед.	сОШ 1,6; 95% ДИ 1,13–2,26
				Мочеполовые в 29–32 нед.	сОШ 1,22; 95% ДИ 0,98–1,53
				Мочеполовые в целом	сОШ 1,14; 95% ДИ 1,03–1,25

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; МВП – мочевыводящие пути; сОР – скорректированный относительный риск; сОШ – скорректированное отношение шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности по теме было найдено 27 исследований, из которых 24 были сохранены после удаления дубликатов. В результате анализа названий и аннотаций было удалено 14 статей. Наконец, в данный обзор было включено 10 исследований: 6 исследований по РАС и 4 – по СДВГ. Обобщенные данные по найденным публикациям представлены в *табл. 1* и *2*.

Работа B.J.S. Al-Haddad et al. [22] выполнена на выборке большого объема и в результатах представляет явную зависимость материнских инфекций мочевыводящих путей (МВП) и развития аутизма у потомства. Стоит отметить, что рассматривались именно госпитализации матерей, что позволяет сделать вывод о том, что в работе не шла речь не только о бессимптомной бактериурии, но также о стертых клинических формах инфекций. Возможно, в связи с этим мы можем рассматривать в качестве предиктора детского аутизма именно материнские мочевые инфекции средней/тяжелой степени, а не зараженность в принципе. Тем не менее влияние было подтверждено: ОР 1,89; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,23–2,90.

Похожей особенностью обладает другая статья – S.Y. Fang et al. [23], однако критерием наличия явных клинических проявлений болезни у матери здесь выступает не госпитализация, а визиты к врачу. В случае венерической инфекции самая высокая вероятность наблюдалась при заболевании в 3-м триместре с двумя и более визитами к врачу: ОШ 1,34; 95% ДИ 1,12–1,60. В случае инфекции МВП самая высокая вероятность также наблюдалась при заболевании в 3-м триместре с двумя и более визитами к врачу, причем вероятность оказалась несколько выше: ОШ 1,49; 95% ДИ 0,80–2,78.

Напротив, в работе A.T. Langridge et al. [24] продемонстрировано, что вероятность развития у потомства аутизма при перенесенных матерью инфекциях МВП практически не отличается от контроля: ОШ 1,03; 95% ДИ 0,69–1,55 – в случае аутизма, сопровождающегося сниженным интеллектом, и ОШ 0,92; 95% ДИ 0,55–1,55 – аутизма без снижения интеллекта.

Статья M. Mahic et al. [25] отличается от предыдущих работ наличием отдельно просчитанной взаимосвязи детского аутизма с инфицированием вирусом простого герпеса (ВПГ). Второй отличительной особенностью является постановка диагноза инфицирования герпесом с помощью лабораторных данных в отсутствие любой клинической информации. В исследовании подтвердилось исключительное влияние ВПГ 2-го типа (ОШ 2,07; 95% ДИ 1,06–4,06), в то время как для иммунологических маркеров других вирусов ассоциации найдено не было.

Во втором исследовании B.L. Slawinski et al., сфокусированном на инфицировании матерей ВПГ и основанном на лабораторных, а не клинических данных [26], были получены противоположные результаты: ВПГ 2-го типа

не был ассоциирован с риском развития РАС: ОШ 1,9; 95% ДИ –2,8…6,7, p = 0,42, в отличие от цитомегаловируса (ЦМВ): ОШ 4,3; 95% ДИ 1,2–7,4, p = 0,01.

O. Zerbo et al. [27] показывают в результатах, что материнская госпитализация с урогенитальной инфекцией значительно повышает риск детского аутизма: ОШ 1,39; 95% ДИ 1,02–1,9.

Из исследованных работ, посвященных риску развития СДВГ у потомства, большой детализированностью материнских факторов риска обладает статья J.R. Mann et al. [28], в которой изучено влияние как урогенитальных инфекций в целом, так и отдельно трихомониаза, хламидиоза, гонореи, инфекций МВП и кандидоза. Исследование проводилось на 84 721 паре «мать – ребенок». Статистически значимыми для развития СДВГ оказались только инфекции МВП (p < 0,001).

Статья D. Silva et al. [29] единственная из всех содержит гипотезу о возможном различии в развитии симптомов СДВГ по полу ребенка. Для детей обоих полов шанс заболеть СДВГ был выше в случае перенесенных матерями инфекций МВП, чем урогенитальных. При этом инфекции МВП чаще приводят к СДВГ у мальчиков: ОР 2,46; 95% ДИ 1,73–3,51 против ОР 2,09; 95% ДИ 0,90–4,85 у девочек, а урогенитальные инфекции – у девочек: ОР 1,33; 95% ДИ 1,04–1,70 против ОР 1,26; 95% ДИ 1,11–1,44 у мальчиков.

В статье K.M. Walle et al. [30] отдельно рассчитывали риски развития СДВГ после перенесения матерью инфекций в каждом триместре и выделяли наивысший риск в 3-м триместре, однако не указывали исследованные в статье инфекции, что значительно снижает детализированность результатов. Стоит отметить при этом, что авторы уточняли наличие лихорадки у переболевших матерей, что демонстрирует тяжесть перенесенных состояний. В результате исследования 112 000 пар «мать – ребенок» авторы показали, что наивысшая вероятность наблюдается в 3-м триместре: скорректированное ОШ (сОШ) 2,04; 95% ДИ 1,19–3,49, вероятность в случае развития лихорадки составляет сОШ 1,53; 95% ДИ 1,21–1,93. Самая низкая вероятность неожиданно пришлась не на 1-й, а на 2-й триместр: сОШ 1,42; 95% ДИ 1,06–1,9 против сОШ 1,53; 95% ДИ 1,21–1,93.

В статье J. Werenberg Dreier et al. [31] исследовали влияние урогенитальной инфекции матери только на последнем месяце беременности. В связи с этим, несмотря на детализацию риска по неделям последнего триместра, влияние инфекции не может быть генерализировано на весь срок беременности. Результаты оказались следующими: самая высокая вероятность наблюдалась на сроке беременности 33–36 нед.: скорректированный ОР (сОР) 1,6; 95% ДИ 1,13–2,26, ниже – на сроке 29–32 нед.: сОР 1,22; 95% ДИ 0,98–1,53, за всю беременность в целом – сОР 1,14; 95% ДИ 1,03–1,25.

ОБСУЖДЕНИЕ

Статьи, посвященные РАС, не могут быть представлены в метаанализе из-за различий в методологии, присутствуют различия в наборах инфекционных возбудителей. Только в одной статье уделено внимание сроку беременности и количеству посещений лечебного учреждения. Кроме того, результаты исследования РАС оказались неоднозначными, в найденной литературе удалось идентифицировать данные в пользу как наличия ассоциации, так и ее отсутствия.

В статье B.J.S. Al-Haddad et al. [22] нет уточнения набора инфекций, расчеты результатов произведены по инфекциям мочеполовой системы в целом.

Исследование S.Y. Fang et al. [23] содержит отдельные результаты по половым инфекциям и инфекциям МВП. При этом результаты приведены отдельно для триместров беременности. Особое внимание в расчетах уделено венерическим инфекциям в 3-м триместре с двумя и более визитами к врачу. При этом расчетов по венерическим инфекциям во 2-м триместре не было произведено.

В статьях A.T. Langridge et al. [24], O. Zerbo et al. [27] рассмотрены инфекции мочеполовой системы без уточнений.

В статье M. Mahic et al. [25] в перечне инфекций, помимо тех, которые могут поражать мочеполовой тракт (ВПГ 1-го и 2-го типа, ЦМВ), также исследовано влияние на плод и заражение краснухой и токсоплазмозом. Помимо этого, результаты по последствиям заражения ВПГ 2-го типа рассчитаны отдельно для мальчиков и девочек.

Из инфекций, способных поражать мочеполовой тракт, в исследовании B.L. Slawinski et al. [26] результаты получены только для ВПГ 2-го типа и ЦМВ, причем в отличие от остальных статей в данной заражение этими вирусами выявлено путем определения титра антител.

Аналогично РАС исследования, посвященные риску развития СДВГ, нельзя сравнить друг с другом в рамках метаанализа, поскольку исследуемый этиологический фактор (материнские инфекции) в данных статьях представлен в разных формах. Отличаются наборы инфекций, принятые для исследования, а также уделено внимание полу новорожденного, сроку беременности, на котором произошло инфицирование. При этом в отличие от РАС определенные ассоциации между СДВГ и инфекциями МВП были выявлены в каждом исследовании, однако имеющиеся методологические отличия опосредуют необходимость анализа результатов каждого исследования по отдельности.

В статье J.R. Mann et al. [28] отдельно оценено влияние четырех инфекций половой системы, однако инфекции МВП рассматриваются в целом, без перечисления исследованных возбудителей.

В статье D. Silva et al. [29] выделяют различия по половой принадлежности потомства, но без указания возбудителей как венерических инфекций, так и инфекций МВП.

В своем исследовании K.M. Walle et al. [30] заострили внимание на наличии лихорадки у инфицированной беременной женщины и отдельно просчитали результаты для этих случаев. При этом авторы статьи разделили вычисления результатов по трем триместрам беременности.

В статье J. Werenberg Dreier et al. [31] упор вычислений сделан на 29–36-ю неделю беременности. Отдельный результат указан для мочеполовых инфекций беременной женщины в целом.

Обобщая представленные данные, следует подчеркнуть, что наличие определенной ассоциации между риском развития СДВГ и мочеполовыми инфекциями матери

является очевидным. Тем не менее гетерогенность доступных исследований не позволяет однозначно охарактеризовать связанные с мочеполовыми инфекциями риски. Наши результаты хорошо соотносятся с полученными данными в отношении рисков других расстройств и детей, рожденных от матерей с мочеполовыми инфекциями [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего систематического обзора подтверждают определенный вклад мочеполовых инфекций в формирование таких нейропсихических состояний, как СДВГ и РАС. При этом в отношении СДВГ вклад представляется более выраженным и однозначным, в то же время в отношении РАС результаты менее однозначны и нуждаются в дальнейшем уточнении. Тем не менее гетерогенность доступных для анализа исследований не позволяет однозначно судить о том, какие инфекции и на каком этапе внутриутробного развития оказывают наиболее существенный вклад в формирование нейропсихических расстройств детского возраста. В связи с этим обсуждаемая тема нуждается в дальнейшей разработке.

Поступила / Received 26.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2024
Принята в печать / Accepted 28.03.2024

Список литературы / References

1. Эйдемиллер Э Г, Городнова МЮ, Тарабанов АЭ (ред.). *Детская психиатрия, психотерапия и медицинская психология.* СПб.: Питер; 2022. 720 с.
2. Matějcek Z. K pojmu "lehkých mozkových dysfunkcí" (LMD). *Cesk Psychiatr.* 1990;86(1):7–16. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2189575/.
3. Лаврик СЮ, Домитрак СВ, Шпрах ВВ. Минимальная мозговая дисфункция: распространенность, факторы риска, клинические, нейрофизиологические и нейропсихофизиологические аспекты. *Acta Biomedica Scientifica.* 2014;(1):35–39. Режим доступа: https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1710/.
   Lavrik SYu, Domitrak SV, Shprakh VV. Minimal cerebral dysfunction: prevalence, risk factors, clinical, neurophysiological and neuropsychophysiological aspects. *Acta Biomedica Scientifica.* 2014;(1):35–39. (In Russ.) Available at: https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1710/.
4. Скворцов ИА, Ермоленко НА. *Развитие нервной системы у детей в норме и патологии.* М.: МЕДпресс-информ; 2003. 367 с.
5. Ilyas M, Mir A, Efthymiou S, Houlden H. The genetics of intellectual disability: advancing technology and gene editing. *F1000Res.* 2020;9(F1000 Faculty Rev):22. https://doi.org/10.12688/f1000research.16315.1.
6. Yang P, Gui BH, Wu LQ. Etiology and diagnosis of intellectual disability. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2015;17(6):543–548. (In Chinese) Available at: http://www.zgddek.com/EN/Y2015/V17/I6/543.
7. Брусов ОС, Симашкова НВ, Карпова НС, Фактор МИ, Никитина СГ. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции крови у детей с детским аутизмом и детской шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(1):59–63. https://doi.org/10.17116/jnevro201911901159.
   Brusov OS, Simashkova NV, Karpova NS, Faktor MI, Nikitina SG. Thrombodynamic parameters of hypercoagulation of blood in children with childhood autism and schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(1):59–63. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro201911901159.
8. Ершова ЕС, Вейко НН, Симашкова НВ, Мартынов АВ, Агафонова ОН, Конькова МС и др. Вариация числа копий повтора субфракции сателлита 3 (1Q12) в геномах лейкоцитов крови детей с психическим расстройством. В: Клюшник ТП, Каледа ВГ, Иванов СВ, Лебедева ИС, Симашкова НВ, Колыхалов ИВ и др. (ред.). *Психиатрическая наука в истории и перспективе: материалы юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья, Москва, 7 июня 2019 г.* М.; 2019. С. 188–190. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/jekmuy.
9. Зиновьева ОЕ, Роговина ЕГ, Тыринова ЕА. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(1):4–8. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-4-8.
   Zinovyeva OE, Rogovina EG, Tyrinova EA. Attention deficit hyperactivity disorder in children. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(1):4–8. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-4-8.
10. Wang H, László KD, Gissler M, Li F, Zhang J, Yu Y, Li J. Maternal hypertensive disorders and neurodevelopmental disorders in offspring: a population-based cohort in two Nordic countries. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(5):519–530. https://doi.org/10.1007/s10654-021-00756-2.
11. Rodolaki K, Pergialiotis V, Iakovidou N, Boutsikou T, Iliodromiti Z, Kanaka-Gantenbein C. The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1125628. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1125628.
12. Nudel R, Thompson WK, Børglum AD, Hougaard DM, Mortensen PB, Werge T et al. Maternal pregnancy-related infections and autism spectrum disorder-the genetic perspective. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):334. https://doi.org/10.1038/s41398-022-02068-9.
13. Тиганов АС (ред.). *Руководство по психиатрии. Т. 2.* М.: Медицина; 1999. 784 с. Режим доступа: https://ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/tiganov2.pdf.
14. Hirota T, King BH. Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA.* 2023;329(2):157–168. https://doi.org/10.1001/jama.2022.23661.
15. Калинина МА, Балакирева ЕЕ, Козловская ГВ, Никитина СГ, Блинова ТЕ, Шушпанова ОВ и др. Детский аутизм – исторические аспекты и новые перспективы. *Вопросы психического здоровья детей и подростков.* 2023;(3):94–107. Режим доступа: https://www.psychildhealth.ru/2023-03.pdf.
   Kalinina MA, Balakireva EE, Kozlovskaya GV, Nikitina SG, Blinova TE, Shushpanova OV et al. Childhood autism – historical aspects and new perspectives. *Mental Health of Children and Adolescent.* 2023;(3):94–107. (In Russ.) Available at: https://www.psychildhealth.ru/2023-03.pdf.
16. Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res.* 2022;15(5):778–790. https://doi.org/10.1002/aur.2696.
17. Williams OC, Prasad S, McCrary A, Jordan E, Sachdeva V, Deva S et al. Adult attention deficit hyperactivity disorder: a comprehensive review. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(5):1802–1810. https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000631.
18. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):942–948. https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942.
19. Al Fauzi A, Apriawan T, Ranuh IGMAR, Christi AY, Bajamal AH, Turchan A et al. Traumatic brain injury in pregnancy: A systematic review of epidemiology, management, and outcome. *J Clin Neurosci.* 2023;107:106–117. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.12.007.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71.
21. Troshina D, Petelin D, Volel B, Gamirova A, Dolgopolova Yu. Genetic and epigenetic markers associated with atypical depression in adults: A systematic review. *PROSPERO.* 2022:CRD42022333639 Available at: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022333639.
22. Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, Modzelewska D, Olson EM, Bernier R et al. Long-term Risk of Neuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In Utero. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(6):594–602. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0029.
23. Fang SY, Wang S, Huang N, Yeh HH, Chen CY. Prenatal Infection and Autism Spectrum Disorders in Childhood: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29(4):307–316. https://doi.org/10.1111/ppe.12194.
24. Langridge AT, Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R et al. Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e50963. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050963.
25. Mahic M, Mjaaland S, Bøvelstad HM, Gunnes N, Susser E, Bresnahan M et al. Maternal Immunoreactivity to Herpes Simplex Virus 2 and Risk of Autism Spectrum Disorder in Male Offspring. *mSphere.* 2017;2(2):e00154-17. https://doi.org/10.1128/mSphere.00154-17.
26. Slawinski BL, Talge N, Ingersoll B, Smith A, Glazier A, Kerver J et al. Maternal cytomegalovirus sero-positivity and autism symptoms in children. *Am J Reprod Immunol.* 2018;79(5):e12840. https://doi.org/10.1111/aji.12840.
27. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Grether JK, Van de Water J, Croen LA. Maternal Infection During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(12):4015–4025. https://doi.org/10.1007/s10803-013-2016-3.
28. Mann JR, McDermott S. Are maternal genitourinary infection and pre-eclampsia associated with ADHD in school-aged children? *J Atten Disord.* 2011;15(8):667–673. https://doi.org/10.1177/1087054710370566.

29. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2014;133(1):e14–e22. https://doi.org/10.1542/peds.2013-1434.
30. Walle KM, Askeland RB, Gustavson K, Mjaaland S, Ystrom E, Lipkin WI et al. Risk of attention-deficit hyperactivity disorder in offspring of mothers with infections during pregnancy. *JCPP Adv.* 2022;2(2):e12070. https://doi.org/10.1002/jcv2.12070.
31. Werenberg Dreier J, Nybo Andersen AM, Hvolby A, Garne E, Kragh Andersen P, Berg-Beckhoff G. Fever and infections in pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(4):540–548. https://doi.org/10.1111/jcpp.12480.
32. Howley MM, Feldkamp ML, Papadopoulos EA, Fisher SC, Arnold KE, Browne ML. Maternal genitourinary infections and risk of birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res.* 2018;110(19):1443–1454. https://doi.org/10.1002/bdr2.1409.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **П.С. Исаева, Д.С. Петелин**
Концепция и дизайн исследования – **П.С. Исаева, Д.С. Петелин**
Написание текста – **П.С. Исаева, Д.С. Петелин**
Сбор и обработка материала – **П.С. Исаева, Н.А. Забродин**
Обзор литературы – **А.В. Струкова, М.Р. Муршудли**
Анализ материала – **П.С. Исаева, Д.С. Петелин, М.Р. Муршудли**
Редактирование – **А.В. Струкова, Н.А. Забродин**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.С. Петелин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Polina S. Isaeva, Dmitry S. Petelin**
Study concept and design – **Polina S. Isaeva, Dmitry S. Petelin**
Text development – **Polina S. Isaeva, Dmitry S. Petelin**
Collection and processing of material – **Polina S. Isaeva, Nikita A. Zabrodin**
Literature review – **Alina V. Strukova, Minara R. Murshudli**
Material analysis – **Polina S. Isaeva, Dmitry S. Petelin, Minara R. Murshudli**
Editing – **Alina V. Strukova, Nikita A. Zabrodin**
Approval of the final version of the article – **Dmitry S. Petelin**

Информация об авторах:

Исаева Полина Сергеевна, студент педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; coronoidea.1448@gmail.com
Муршудли Минара Рашадовна, студент педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; mmurshudli@mail.ru
Струкова Алина Викторовна, студент Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; al.stk1984@gmail.com
Забродин Никита Александрович, студент факультета клинической психологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; zabrodin.2001@yandex.ru
Петелин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., врач-психотерапевт клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, ассистент кафедры психиатрии и психосоматики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; petelinhome1@yandex.ru

Information about the authors:

Polina S. Isaeva, Student of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; coronoidea.1448@gmail.com
Minara R. Murshudli, Student of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; mmurshudli@mail.ru
Alina V. Strukova, Student of the Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; al.stk1984@gmail.com
Nikita A. Zabrodin, Student of the Faculty of Clinical Psychology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zabrodin.2001@yandex.ru
Dmitry S. Petelin, Cand. Sci. (Med.), Psychotherapist of the Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, Assistant at the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; petelinhome1@yandex.ru