

# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОБРАЗОВАНИЯ ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ

---

УДК 616.8-056.7: 616.89  
ББК Р324

ГСНТИ 76.29.51; 14.29.01

Код ВАК 19.00.10; 14.01.11

**А. Г. Малов** **A. G. Malov**  
Пермь, Россия Perm, Russia

## ПАТОГЕНЕЗ ПСИХИЧЕСКОГО НЕДОРАЗВИТИЯ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЯХ С ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

## PATHOGENESIS OF MENTAL UNDERDEVELOPMENT IN HEREDITARY DISEASES ACCOMPANIED BY BRAIN LESIONS

**Аннотация.** На основании клинического опыта и данных специальной литературы предложено выделять три группы патогенетических факторов психического недоразвития при наследственных болезнях. Этими факторами могут являться структурное поражение головного мозга, метаболические нарушения или эпилептический процесс. При структурных аномалиях развития головного мозга наследственного генеза основным патогенетическим фактором психического недоразвития является изменение формирования мозга, затрудняющее его нормальное функционирование. При метаболических генетических заболеваниях (наследственных болезнях обмена) поражение мозга связано с токсическим действием одних нейрометаболитов и дефицитом других. При моногенных идиопатических эпилепсиях возникающие эпилептические припадки и/или длительная эпилептиформная (межприпадочная) активность на электроэн-

**Abstract.** On the basis of clinical experience and materials of special literature, it is traditionally suggested to single out three groups of pathogenetic factors of mental underdevelopment in hereditary diseases. These factors may include structural lesions of the brain, metabolic disorders or epileptic processes. In structural disorders of brain development of hereditary genesis, the pathological change of brain formation, complicating its normal functioning, is the main pathogenetic factor of mental underdevelopment. In metabolic genetic diseases (hereditary metabolic disorders) brain lesion is associated with toxic effect of some neurometabolic drugs and deficiency of others. In monogenic idiopathic epilepsies, epileptic seizures and/or prolonged epileptiform (between seizures) activity emerging on the electroencephalogram of the developing brain may lead to the formation of "epileptic developmental encephalopathy". Pathogenetic variants of mental underdevelopment should be taken into ac-

цефалограмме в развивающемся мозге могут приводить к формированию «эпилептической энцефалопатии развития». Патогенетические варианты психического недоразвития важно учитывать при планировании лечебных и коррекционных мероприятий. Нередко при наследственных заболеваниях наблюдается сочетание этих трех патогенетических факторов в различных вариантах, например, при факоматозах, в частности при туберозном склерозе, к имеющемуся структурному поражению мозга, как правило, присоединяется симптоматическая «структурная» фокальная эпилепсия, ухудшающая психическое развитие. Для назначения адекватного лечения, определения прогноза и профилактики повторного рождения в семье больных сибсов крайне желательно установление конкретной нозологической формы наследственного заболевания с ее лабораторным подтверждением, а не просто констатация у ребенка «генетически детерминированного синдрома».

**Ключевые слова:** наследственные болезни; нервная система; психическое недоразвитие; патогенетический фактор; метаболические генетические заболевания; моногенные идиопатические эпилепсии.

**Сведения об авторе:** Малов Александр Германович, доктор медицинских наук, доцент.

*Место работы:* профессор кафедры общей и клинической психологии, Пермский государственный национальный исследовательский университет; доцент кафедры неврологии им. В. П. Первушина, Пермский государственный медицинский университет им. Академика Е. А. Вагнера Минздрава России.

count while planning medical and rehabilitation activities. In hereditary diseases, a combination of these three factors in different variants is often observed, for example, in phakomatoses, and specifically in cases of tuberous sclerosis, the existing structural brain lesion is, as a rule, accompanied by symptomatic “structural” focal epilepsy, aggravating mental development. To prescribe adequate treatment, make plausible prediction and prevent birth of sick siblings in the family, it is extremely important to determine the right nosological form of the hereditary disease, to confirm it with laboratory tests, and not simply state the presence of “genetically determined syndrome” in the child.

**Keywords:** hereditary diseases; nervous system; mental underdevelopment; pathogenetic factor; metabolic genetic diseases; monogenic idiopathic epilepsies.

**About the author:** Malov Aleksandr Germanovich, Doctor of Medicine, Associate Professor.

*Place of employment:* Professor of Department of General and Clinical Psychology, Perm State National Research University; Associate Professor of Department of Neurology named after V.P. Pervushin, E.A.Vagner Perm State Medical University.

**Контактная информация:** 614007, г. Пермь, 25 Октября, 42, детская клиническая больница им. Пичугина П. И.  
E-mail: malovag1959@mail.ru.

Как известно, наследственные заболевания [6, с. 936] являются одной из основной причин синдрома психического недоразвития, т. е. врожденной умственной отсталости (олигофрении).

Сразу необходимо подчеркнуть, что популярное восприятие наследственных болезней как «болезней, передающихся по наследству», является неточным. Правильнее сказать, что наследственные болезни — это заболевания, которые обусловлены мутацией («поломкой») наследственного материала гамет (половых клеток) и могут передаваться по наследству. «Поломка» наследственного материала происходит в хромосомах, генах ядерной ДНК или в митохондриальной ДНК. Но родители и другие родственники больного могут быть здоровы и даже не быть носителями мутантного гена в том случае, если «поломка» произошла непосредственно в сперматозоиде или яйцеклетке родителей данного ребенка — так называемая спорадическая мутация *de novo* (случайная новая мутация). Например, около 80 % случаев синдрома Ретта, занимающего второе место (после синдрома Дауна) среди случаев наследственного слабоумия у девочек,

обусловлено мутацией *de novo* гена *MeCP2*, расположенного на X-хромосоме [11].

Кроме того, многие формы наследственной умственной отсталости передаются сложным, «неменделирующим» образом, когда проследить наследственную предрасположенность в поколениях крайне затруднительно. Так, синдром Мартина — Белл (с ломкой X-хромосомы), занимающий второе место (после синдрома Дауна) среди случаев наследственного слабоумия у мальчиков, относится к болезням «экспансии тринуклеотидных повторов» [12]. Экспансия (от лат. *expansio* — расширение), т. е. нарастание числа повторов нуклеотидов в поколениях при прохождении через мейоз, приводит к феномену антиципации (лат. *anticipatio* — предвосхищение), когда рост числа тринуклеотидных повторов предопределяет более тяжелые проявления болезни у детей и внуков по сравнению со старшим поколением.

Часть случаев достаточно известных синдромов Ангельмана и Прадера — Вилли, сопровождающихся психическим недоразвитием, обусловлена не непосредственно мутацией генов, а эпигенетическими факторами, в ча-

стности феноменом «однородительской дисомии», когда у диплоидного потомка выявляются гомологичные хромосомы одного (материнского или отцовского) происхождения [4, с. 9—14].

Патогенез психического недоразвития при наследственных болезнях, по нашему мнению, может быть связан с тремя группами патологических факторов: структурным поражением мозга, метаболическими нарушениями в нем или эпилептическим процессом. Для различения этих трех групп необходимо тщательное клиническое, а также параклиническое обследование пациентов с обязательным включением нейровизуализации (предпочтительнее — магниторезонансной томографии головного мозга) и электроэнцефалографии (предпочтительнее — не только в бодрствовании, но и в дневном или ночном сне).

При структурных аномалиях, т. е. врожденных пороках развития головного мозга наследственного генеза, основным патогенетическим фактором психического недоразвития является изменение формирования мозга, затрудняющее его нормальное функционирование. Примерами могут служить нарушения нейрональной миграции, такие как гетеротопия (от греч. *heteros* — «иной» и *topos* — «место») серого вещества, когда основная

часть нейронов остается в перивентрикулярной (околожелудочковой) зоне мозга (не доходя до коры), и лиссэнцефалия (от греч. «lissencephaly» — «гладкий головной мозг»), когда мозг остается «гладким» вследствие отсутствия извилин [1, с. 183—232].

При метаболических генетических заболеваниях, т. е. наследственных болезнях обмена, поражение мозга связано с токсическим действием одних нейрометаболитов и дефицитом других. Примером может служить широко известная фенилкетонурия, изначально носившая название «фенилпировиноградная олигофрения» [10]. При фенилкетонурии происходит накопление в организме ребенка аминокислоты фенилаланина и его производных, в частности кетокислот (фенилпировиноградной, фенилуксусной и фенилмолочной), оказывающих токсическое действие на мозг и препятствующих преобразованию триптофана в серотонин. Не менее важным является дефицит тирозина, из которого в норме образуются гормон тироксин и катехоламины, в частности нейромедиатор дофамин.

Ранняя диагностика наследственных болезней обмена и их патогенетическое лечение в тех случаях, когда оно разработано, и диетотерапия дают возможность нормализовать психологический статус. Так, назначение биотина

при дефиците биотинидазы [3, с. 71—74] во всех наших наблюдениях привело к полному выздоровлению от «метаболической энцефалопатии».

При моногенных идиопатических эпилепсиях возникающие эпилептические припадки и/или длительная эпилептиформная (межприпадочная) активность на электроэнцефалограмме в развивающемся мозге могут приводить к формированию «эпилептической энцефалопатии развития» [7; 13]. В качестве примера можно привести синдром Драве [9] и другие «инфантильные эпилептические энцефалопатии», которые, несмотря на отсутствие значимых структурных и метаболических изменений мозга, сопровождаются остановкой психического развития, а иногда даже утратой ранее приобретенных ребенком навыков. В этом случае только подбор эффективной антиконвульсантной терапии, иногда в сочетании с иммунотерапией глюкокортикостероидами и специальной «кетогенной» диетой, дает возможность избежать формирования синдрома психического недоразвития.

Нередко при наследственных заболеваниях наблюдается сочетание этих трех патогенетических факторов в различных вариантах. Так, при факоматозах, в частности при туберозном склерозе [2, с. 27—31], к имеющемуся струк-

турному поражению мозга, как правило, присоединяется симптоматическая «структурная» фокальная эпилепсия, ухудшающая психическое развитие. При наследственных болезнях обмена первоначальный метаболический дефект может приводить как к вторичным, чаще атрофическим, изменениям мозга, так и к симптоматической «метаболической» фокальной эпилепсии [5, с. 31—34].

В заключение необходимо подчеркнуть, что для назначения адекватного лечения, определения прогноза и профилактики повторного рождения в семье больных sibсов крайне желательно установление конкретной нозологической формы наследственного заболевания с ее лабораторным подтверждением, а не просто констатация у ребенка «генетически детерминированного синдрома».

Таким образом, в патогенезе нарушений психического развития при наследственных заболеваниях могут играть роль различные факторы (структурные, метаболические, эпилептиформные) или их сочетание, что важно учитывать при планировании лечебных и коррекционных мероприятий.

#### **Литература**

1. Барашнев, Ю. И. Большие и малые пороки развития нервной системы, факторы риска, критические периоды и патоморфология / Ю. И. Барашнев // Перина-

тальная неврология / Ю. И. Барашнев. — Изд. 2-е, доп. — М. : Триада-Х, 2011.

2. Дорофеева, М. Ю. Особенности течения и лечения эпилепсии у детей с туберозным склерозом / М. Ю. Дорофеева, Е. Л. Белоусова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2012. — № 6-2.

3. Малов, А. Г. Критерии ранней диагностики эпилепсии, обусловленной дефицитом биотинидазы / А. Г. Малов, Е. С. Васильева, Э. Б. Серебrenникова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2016. — № 4.

4. Малов, А. Г. Умственная отсталость при болезнях геномного импринтинга / А. Г. Малов // Будущее клинической психологии — 2017 : материалы XI Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ. / ПГНИУ. — Пермь, 2017.

5. Малов, А. Г. Предложения по оптимизации диагностики наследственных форм эпилепсии / А. Г. Малов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2017. — № 9 (4).

6. Наследственные болезни : национальное руководство / под ред. Н. П. Бочкова, Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.

7. Berg, A. T. / A. T. Berg, S. F. Berkovic, M. J. Brodie [et al.]. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies : Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005—2009 // *Epilepsia*. — 2010. — № 51 (4). P. 676—685.

8. Bird, L. M. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects / L. M. Bird // *Appl. Clin. Genet.* — 2014. — № 7. — P. 93—104.

9. Dravet, C. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) 30 years later / C. Dravet, M. Bureau, Bernardina B. Dalla, R. Guerrini // *Epilepsia*. — 2011. — № 52 (2). — P. 1—2.

10. Fölling, A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität / Asbjörn Fölling // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische*

*Chemie*. — 1934. — № 227 (1—4). — S. 169—181.

11. Neul, J. L. RettSearch Consortium. Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and nomenclature / J. L. Neul, W. E. Kaufmann, D. G. Glaze [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2010. — Dec., № 68 (6). — P. 944—950.

12. Raspa, M. Public health literature review of fragile X syndrome / M. Raspa, A. C. Wheeler, C. Riley // *Pediatrics*. — 2017. — № 139 (3). — P. 153—171.

13. Rechtschaffen, A. Sleep and Dreaming / A. Rechtschaffen, J. Siegel // *Principles of Neural Science*. — New York : McGraw-Hill, 2000. — P. 936—947.

14. Scheffer, I. E. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I. E. Scheffer, S. F. Berkovich, G. Capovilla [et al.] // *Epilepsia*. — 2017. — № 58 (4). — P. 512—521.

15. Webster's New World College Dictionary. — Fifth Ed. — 2014.

## References

1. Barashnev, Yu. I. Bol'shie i malye poroki razvitiya nervnoy sistemy, faktory riska, kriticheskie periody i patomorfologiya / Yu. I. Barashnev // *Perinatal'naya nevrologiya / Yu. I. Barashnev*. — Izd. 2-е, dop. — М. : Triada-Kh, 2011.

2. Dorofeeva, M. Yu. Osobennosti techeniya i lecheniya epilepsii u detey s tuberoznym sklerozom / M. Yu. Dorofeeva, E. L. Belousova // *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. — 2012. — № 6-2.

3. Malov, A. G. Kriterii ranney diagnostiki epilepsii, obuslovennoy defitsitom biotini-dazy / A. G. Malov, E. S. Vasil'eva, E. B. Se-rebrennikova // *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. — 2016. — № 4.

4. Malov, A. G. Umstvennaya otstalost' pri boleznyakh genomnoy imprintinga / A. G. Malov // *Budushchee klinicheskoy psikhologii* — 2017 : materialy XI Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchasht. / ПГНИУ. — Пермь, 2017.

5. Malov, A. G. Predlozheniya po optimizatsii diagnostiki nasledstvennykh form epilepsii / A. G. Malov // *Epilepsiya i parok-sizmal'nye sostoyaniya*. — 2017. — № 9 (4).

6. Nasledstvennye bolezni : natsional'noe rukovodstvo / pod red. N. P. Bochkova, E. K. Gintera, V. P. Puzyreva. — M. : GEOTAR-Media, 2013.
7. Berg, A. T. / A. T. Berg, S. F. Berkovic, M. J. Brodie [et al.]. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies : Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005—2009 // *Epilepsia*. — 2010. — № 51 (4). P. 676—685.
8. Bird, L. M. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects / L. M. Bird // *Appl. Clin. Genet.* — 2014. — № 7. — P. 93—104.
9. Dravet, C. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) 30 years later / C. Dravet, M. Bureau, Bernardina B. Dalla, R. Guerrini // *Epilepsia*. — 2011. — № 52 (2). — P. 1—2.
10. Fölling, A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität / Asbjörn Fölling // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*. — 1934. — № 227 (1—4). — S. 169—181.
11. Neul, J. L. RettSearch Consortium. Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and nomenclature / J. L. Neul, W. E. Kaufmann, D. G. Glaze [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2010. — Dec., № 68 (6). — P. 944—950.
12. Raspa, M. Public health literature review of fragile X syndrome / M. Raspa, A. C. Wheeler, C. Riley // *Pediatrics*. — 2017. — № 139 (3). — P. 153—171.
13. Rechtschaffen, A. Sleep and Dreaming / A. Rechtschaffen, J. Siegel // *Principles of Neural Science*. — New York : McGraw-Hill, 2000. — P. 936—947.
14. Scheffer, I. E. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I. E. Scheffer, S. F. Berkovich, G. Capovilla [et al.] // *Epilepsia*. — 2017. — № 58 (4). — P. 512—521.
15. Webster's New World College Dictionary. — Fifth Ed. — 2014.