

Этиология нарушений интеллектуального развития

И.В. Анисимова, канд. мед. наук, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», заведующая отделом организации медицинской помощи, врач-генетик, г. Москва, Россия
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2667-9042>
e-mail: anisimova-inga@med-gen.ru

DOI:

АННОТАЦИЯ. Описываются причины возникновения нарушений интеллектуального развития различной этиологии. воздействие факторов окружающей среды, гипоксически-ишемические поражения мозга, влияние генетических факторов – хромосомных патологий, моногенных заболеваний, болезней геномного импринтинга.

ключевые слова: нарушения интеллекта, задержка психоречевого развития, генетические исследования

The Etiology of Intellectual Developmental Disorders

I.V. Anisimova, PhD in Medicine, Genetics, Research Centre for Medical Genetics, Head of the Medical Care Organization Department – Geneticist, Moscow, Russia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2667-9042>
e-mail: anisimova-inga@med-gen.ru

DOI:

ABSTRACT. The causes of intellectual developmental disorders of various etiologies are described. the impact of external factors, hypoxic-ischemic brain lesions, the influence of genetic factors. chromosomal pathologies, monogenic diseases, genomic imprinting diseases.

keywords: intellectual disability, developmental delay, genetic studies

Высокая распространенность нарушений интеллектуального развития (НИР) в популяции и значительная доля неизвестного в вопросах этиологии, диагностики и лечения привлекает внимание исследователей к данной патологии. Распространенность НИР в популяции, по оценкам разных исследований, составляет 1–3%. По данным Всемирной организации здравоохранения, в развивающихся странах цифра может достигать 4,8%. К данным нарушениям относятся такие диагнозы, как «задержка психического развития» (ЗПР) и «умственная отсталость»

(УО), которые в силу отрицательных коннотаций используются все реже. ЗПР и УО являются частыми направительными диагнозами у пациентов врачей-генетиков медико-генетических консультаций [1].

НИР могут быть вызваны наследственными или ненаследственными причинами, а также их совместным влиянием.

Влияние факторов окружающей среды может объяснять около 15% случаев НИР. К хорошо известным факторам окружающей среды, вызывающим НИР, относят: инфекции, перенесенные матерью во время беременности (цитомегаловирус, краснуха); воздействие токсических веществ на плод (алкоголь, свинец); перинатальные осложнения (перивентрикулярное кровоизлияние, гипоксия/ишемия при преждевременных родах); постнатальные события (менингит, травма головного мозга). Одной из наиболее частых причин нарушений интеллекта данной этиологической группы является длительная гипоксия головного мозга. Антенатальная гипоксия приводит к замедлению роста капилляров, увеличению проницаемости клеточных мембран и метаболическому ацидозу, что способствует развитию ишемии мозга с внутриклеточным ацидозом. Зачастую антенатальная гипоксия сочетается с интранатальной асфиксией, вместе они вызывают комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, в том числе усиление анаэробного гликолиза. Комплекс микроциркуляторных и метаболических расстройств, обусловленных гипоксией, приводит к двум основным типам повреждений: геморрагическому инфаркту и развитию ишемии с последующей лейкомаляцией вещества мозга. Ишемическому и преимущественно геморрагическому поражению вещества мозга способствует ряд манипуляций в первые 48–72 часа жизни ребенка: искусственная вентиляция легких, введение гиперосмолярных растворов и др. У недоношенных детей повреждающее действие гипоксии усиливается за счет незрелости, что располагает к механической травматизации ребенка, особенно при патологических родах [2].

Изучение механизмов патогенеза гипоксически-ишемических поражений мозга помогло понять роль некоторых процессов в появлении НИР. Например, блокада кальциевых каналов, вызывающая изменение тока ионов через каналы мембраны нервных клеток, приводит к нарушению высвобождения нейромедиаторов, что является причиной повреждения мембран нервных клеток и, как следствие, развития нарушений интеллекта.

У одних пациентов связь между воздействием факторов окружающей среды и НИР очевидна, в то время как у других бывает достаточно сложно оценить причинно-следственную связь. В таком случае стоит рассматривать возможные генетические причины нарушений интеллекта [3].

Доля генетических форм у пациентов с НИР, по данным разных авторов, составляет 25–50%. Отмечается, что доля генетических форм НИР достигает 50% только

при использовании комплекса различных методов лабораторной диагностики, в противном случае эта доля существенно ниже. Среди генетических форм выделяют хромосомные, моногенные заболевания и болезни геномного импринтинга [3].

В настоящее время доля хромосомной патологии среди пациентов с НИР разных степеней тяжести оценивается в 15–35%. Хромосомные заболевания определяются с помощью стандартного кариотипирования, FISH-диагностики, хромосомного микроматричного анализа и в некоторых случаях с помощью полногеномного секвенирования. Доля анеуплоидий среди НИР составляет 11–15%. Среди них 6–8% составляет синдром Дауна. Структурные аномалии, в том числе микро-структурная патология, составляют 15–20% от всех заболеваний с нарушениями интеллекта. Среди структурной хромосомной патологии наиболее частыми заболеваниями являются синдром кошачьего крика (частичная или полная делеция короткого плеча хромосомы 5) и Вольфа-Хиршхорна (частичная делеция короткого плеча хромосомы 4); к наиболее частым микроструктурным хромосомным синдромам можно отнести синдромы Смит-Магенис (делеция 17p11.2), ДиДжорджи (делеция 22q11.2), Вильямса (делеция 7q11.23) [3].

Доля моногенных заболеваний в группе НИР, по данным различных исследований, составляет 28–50%. Методы, используемые для поиска данных заболеваний: биохимические методы диагностики, составляют 0,25–2% среди всех пациентов с НИР (наследственные болезни обмена веществ), молекулярно-генетическим анализом отдельных генов – 5–15% (среди них диагностика синдрома ломкой хромосомы X – 2%, мутации в гене MeCP2 у девочек – 1,5%), секвенированием нового поколения – 20–42%. В настоящее время описано около 1000 генов, патогенные варианты в которых могут приводить к НИР. Среди наиболее частых моногенных болезней, сопровождающихся НИР, среди пациентов выборки следует отметить синдром Ретта, ломкой хромосомы X, мышечную дистрофию Дюшенна, нейрофиброматоз I типа и туберозный склероз [3].

Болезни геномного импринтинга объясняют примерно 5% случаев НИР. Среди них наиболее часто встречаются синдромы Прадера-Вилли, Энгельмена, Рассела-Сильвера и Бэквита-Видемана [3].

За последние годы достигнут огромный прогресс в изучении этиологии НИР. Совершенствование методов клинической и лабораторной диагностики снижает долю недифференцированных форм, однако она по-прежнему остается высокой и составляет примерно половину всех случаев НИР. Значит, существуют другие причины развития НИР, о которых мы пока ничего не знаем и которые нужно искать и изучать.

Литература

1. *Анисимова И.В.* Генетика умственной отсталости // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 3–20.
2. *Анисимова И.В.* Анализ структуры задержки психического развития и умственной отсталости среди пациентов Медико-генетического научного центра // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 15–25.
3. *Анисимова И.В.* Генетические формы задержки психического развития и умственной отсталости в практике работы медико-генетической консультации Медико-генетического научного центра // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 45–58.