

# Современные подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений у детей и взрослых

*Н. Л. Горбачевская,*

*доктор биологических наук, руководитель НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» Московского городского психолого-педагогического университета  
(gorbachevskaya@yandex.ru)*

---

В статье рассмотрены этиология и патогенез некоторых наследственных психических заболеваний, которые сопровождаются выраженными когнитивными нарушениями. Описываются психо-неврологические нарушения при таких заболеваниях, как нейрофиброматоз, туберозный склероз, синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, и синдром Ретта. Их выделение из группы недифференцированных форм стало возможным благодаря совершенствованию генетических методов анализа. Определение генов, мутации в которых сопровождаются нарушением психического развития ребенка, дает возможность создавать модели этих заболеваний на животных и изучать их патогенетические механизмы. Обсуждаются подходы к терапии когнитивных нарушений у детей и взрослых, основанные на понимании функционирования сигнальных путей. Приводятся первые результаты патогенетически обоснованной терапии.

**Ключевые слова:** наследственные психические заболевания, когнитивные нарушения, патогенез, терапия.

---

Нарушение умственного развития, аномальные формы поведения, трудности социальной адаптации и многие другие феномены, которые ранее объяснялись влиянием средовых факторов, оказались проявлениями дефекта функционирования определенных генов. Бездеятельность даже одного гена способна нарушить сложную когнитивную функцию. От того какие гены не работают в каждом конкретном случае, зависит уровень интеллектуального развития и поведенческие нарушения. Мы остановимся на нескольких заболеваниях, которые, по-разному нарушая развитие нервной системы, приводят в итоге к существенному когнитивному дефициту и поведенческим проблемам. Некоторые из этих заболеваний имеют выраженные внешние проявления, которые видны даже неопытному глазу, другие же практически остаются нераспознанными даже опытными клиницистами. Разумеется, окончательную точку в диагнозе пациента ставит врач-генетик на основании генетического тестирования. С каждым годом точность такой диагностики повышается,

постоянно описывается все больше и больше различных синдромов, сопровождающихся нарушением психических функций. Предполагается, что генетическую природу имеет 75 % недифференцированной УО, шизофрения и ранний детский аутизм, а также синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и трудности школьного обучения.

Появление новых методов, способных выявить генетический дефект при когнитивных нарушениях, вызвало всплеск внимания к ним. Принято считать, что при этих нарушениях только психологическая помощь, социальная поддержка и специальные занятия могут хотя бы отчасти помочь детям. В самое же последнее время обнаружилось, что понимание нейробиологической основы искажения психического развития ребенка позволяет находить иные патогенетически обоснованные пути терапии, которые воздействуют на дефектное звено метаболической цепи и восстанавливают нарушенные память и внимание не только у детей, но и у взрослых. Это стало возможным благодаря тому, что для заболеваний, причина которых кроется в нарушении работы отдельных генов, удалось сделать такие модели на животных, где этот ген выключался из функционирования. На них можно проследить пути развития заболевания и подойти вплотную к воздействию на патологически измененные физиологические механизмы. Такие модели сделаны для синдрома Ретта, синдрома Ангельмана, туберозного склероза, нейрофиброматоза, синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, и др. [5]. Мы рассмотрим некоторые из этих заболеваний.

**Нейрофиброматоз первого типа (НФМ1), или болезнь Реклингхаузена**, поражает примерно одного ребенка из 3000, причем независимо от пола, социального статуса и этнической группы ребенка. Уже сто лет назад было выяснено, что болезнь передается от одного из больных родителей и обязательно проявится в той или иной форме у всех детей. Около 30-40 % случаев, однако, составляют вновь возникающие заболевания, когда родители ребенка здоровы; это так называемые «спорадические» случаи. У больных появляются доброкачественные опухоли – нейрофибромы, которые могут возникать в любом участке тела, особенно часто они располагаются по ходу нервных волокон, причем их количество может достигать нескольких сотен, увеличиваясь с возрастом, особенно при беременности. Довольно часто возникают опухоли зрительного нерва, что сопровождается нарушением зрения. У трети больных наблюдаются когнитивные нарушения в виде задержки психического развития, выраженных трудностей школьного обучения и проблем с концентрацией внимания и памятью. Причиной этого заболевания является мутация одного гена NF1, расположенного в длинном плече хромосомы 17. Сейчас известно, что он кодирует опухолевый супрессор нейрофибромин. Его мутация приводит к дефициту нейрофибромина, сдерживающего рост онкогенов Ras, избыточное содержание которых и приводит к появлению опухолей. Оказалось, что конечная причина нейрофиброматоза

кроется в нарушениях межклеточного пути Ras/MAPK, который передает сигналы с помощью мембранных рецепторов и важен для регуляции некоторых клеточных функций. Этот путь активируется с помощью инсулина и служит для обеспечения клеточного роста, дифференцировки и выживания клеток. В исследованиях, проведенных в лаборатории А. Сильва (Alcino Silva) [3], было продемонстрировано, что при нейрофиброматозе нейрокогнитивные нарушения связаны с увеличением катаболизма ГАМК, что сопровождается выраженными изменениями долговременной потенциации (LTP). Известно, что именно LTP является клеточным механизмом памяти и внимания и именно на ее восстановление с помощью препаратов, воздействующих на нарушенный Ras/MAPK путь, возлагается надежда на восстановление когнитивных функций, причем даже у взрослых животных. Зная о том, что для нормального функционирования Ras-белков требуется присутствие соединений холестерина, сотрудниками лаборатории было высказано предположение, что влиять на работу онкогена можно, контролируя присутствие в крови соединений холестерина. Регуляторами содержания холестерина могут выступать статины – новый класс антиатеросклеротических препаратов, разработанных специально для подавления синтеза холестерина. В экспериментальной группе животных с заблокированным геном NF1 препарат статин достоверно улучшал показатели памяти и внимания даже у взрослых животных. Сейчас проходит вторая стадия клинических испытаний этих препаратов на пациентах с НФМ. Есть надежда, что эта группа лекарств может оказаться весьма эффективным средством преодоления таких последствий этой болезни, как трудности в обучении и проблемы с концентрацией внимания.

Процессы регуляции белкового синтеза являются критическими для формирования нейронных сетей и синаптической пластичности. Регуляция инициации трансляции РНК в значительной части случаев осуществляется с помощью активации или торможения mTOR сигнального пути (сигнальный путь для рапамицина у млекопитающих). Последние открытия в биологии показали, что аномальная активация mTOR пути является причиной многих генетических онкологических заболеваний из-за мутации в генах опухолевых супрессоров, таких как *PTEN*, *LKB1*, *TSC1*, *TSC2*. Сейчас уже стали проясняться молекулярные детали функционирования этих сигнальных путей. Особенно большой прогресс достигнут в понимании развития такого тяжелого заболевания как **туберозный склероз** [2]. Частота его довольно высока и составляет 1 случай на 6000 новорожденных. В 70 % случаев причиной этого заболевания являются спонтанные мутации. Туберозный склероз ассоциируется с мутациями в двух генах: *TSC1*, расположенного в длинном плече хромосомы 9, и *TSC2* – в коротком плече хромосомы 16. Оба гена регулируют клеточный цикл и нейрональную дифференцировку. Их центральной функцией является подавление опухолевого роста. Более тяжелое течение заболевания наблюдается у больных с мутацией в гене *TSC2*. При

этом заболевании наряду с опухолевидными образованиями в мозге, почках, сердце, легких и других органах наблюдаются выраженные психо-неврологические изменения в виде тяжелых форм эпилепсии, аутистических расстройств и когнитивных нарушений, которые отмечены более чем у половины больных. У такого же числа пациентов отмечена умственная отсталость, причем в 30 % случаев практически без ремиссии. У больных с нормальным интеллектом наблюдаются специфические нейропсихологические нарушения, в первую очередь страдают внимание и зрительно-моторная координация. Высока здесь и частота нарушений долговременной памяти. Долгое время считалось, что тяжесть нейрокогнитивных нарушений определяется количеством и расположением кортикальных туберсов, а также тяжестью, временем начала и курабельностью эпилепсии. Однако на животных моделях удалось показать, что у гетерозигот наблюдаются значительные нарушения памяти, внимания и отчетливые трудности социальных контактов при отсутствии каких-либо опухолей и эпилептических проявлений. Предполагается, что эти изменения определяются нарушением формирования нейронных сетей в ЦНС [5]. У гомозигот по мутации гена *TSC2* отмечался выраженный астроглиоз, увеличение размеров мозга и эпилепсия. Обычно животные погибали в возрасте 6 месяцев. Было показано, что у этих животных редуцирован астроглиальный глутаматный транспортер, что приводило к увеличению количества внеклеточного глутамата и, как следствие, к эпилепсии.

Благодаря тому что на животных моделях удалось выяснить, как осуществляется нормальная регуляция и функционирование *TSC1-TSC2* комплекса, нарушенного при туберозном склерозе, удалось прямо воздействовать на mTOR путь с целью купирования патологических проявлений при этом заболевании. У гетерозигот удалось существенно улучшить память, внимание и социальное поведение при терапии рапамицином даже у взрослых животных. У гомозигот рапамицин прекращал судороги и улучшал долговременную потенцию. Сейчас уже успешно проходят клинические испытания, позволяя надеяться, что на этом пути нас ждут удивительные открытия, которые позволят помогать больным с тяжелыми нейрокогнитивными нарушениями.

Заболевания, речь о которых пойдет ниже, ранее входили в большую гетерогенную группу «недифференцированной умственной отсталости», пока не были обнаружены генетические причины их возникновения.

### **Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X**

(FRAXA синдром)

Синдром FRAXA — наиболее часто встречаемая наследуемая форма умственной отсталости и аутизма. Частота встречаемости составляет 1:4000 случаев у мужчин и 1:6000 у женщин. Интерес к этому сцепленному с полом заболеванию значительно возрос в последнее время, что связано с его широкой распространенностью, возможностью

предотвратить рождение больных детей с помощью пренатальной диагностики и, главное, появившейся надеждой на терапию. Это моногенное заболевание, причиной которого является увеличение числа тринуклеотидных повторов «цитозин-гуанин-гуанин» (CGG) в длинном плече хромосомы X. При полной мутации, когда количество CGG-повторов превышает 200, возникает специфический поведенческий фенотип с выраженной гиперактивностью и нарушением внимания, эмоциональными проблемами, высоким уровнем тревожности, значительными трудностями социального взаимодействия и гиперчувствительностью к сенсорным стимулам. Пациенты испытывают значительные трудности в планировании, переключении внимания, у них нарушена зрительно-пространственная координация. Интеллект значительно снижен: у большинства пациентов мужского пола IQ не выше 50, у представительниц женского пола интеллект выше, так как у них наряду с хромосомой X, содержащей мутантный ген, имеется нормальная копия хромосомы X, но они испытывают значительные трудности в решении математических задач. У лиц мужского пола определен физический фенотип, включающий большие уши, удлиненное лицо, гиперэластичность кожи и макроорхизм, который становится очевиден после 14 лет. У детей с этим синдромом описан специфический ЭЭГ-паттерн с преобладанием ритмической тета-активности (обычно 6-7 Гц) в теменно-центральных зонах коры и дефицитом альфа-ритма (Горбачевская Н. и др., 1983).

В 1969 году у больных со сцепленной с полом умственной отсталостью была выявлена цитогенетическая аномалия X-хромосомы в виде ломкости ее дистального фрагмента (Lubs H., 1969), а в 1991 году группой ученых на длинном плече хромосомы X был выделен ген *FMR1*, мутация в котором и вызывает это заболевание. Обычно при полной мутации срабатывает механизм запрета считывания информации с гена из-за того, что метильные группы (CH<sub>3</sub>) изменяют конфигурацию промотора и транскрипция гена *FMR1* практически прекращается. Продукт гена *FMR1* белок *FMRP* (fragile X mental retardation protein) более всего представлен в дендритных шипиках, цитоплазме и эндоплазматическом ретикулюме. Он является РНК-связывающим и транспортным белком, регулирующим трансляцию многих посредников, важных для синаптической пластичности. В норме белок *FMRP* ингибирует трансляцию этих посредников, и, следовательно, его отсутствие приводит к их увеличению. *FMRP* – ингибитор метаботропного глутаматергического рецептора, отвечающего за долговременную депрессию. Отсутствие белка приводит к ее увеличению и ослаблению синаптических контактов и даже синаптической элиминации, что и приводит к описанному выше поведенческому фенотипу. Как было показано на моделях животных, отсутствие этого белка приводит к недоразвитию дендритных шипиков и нарушению их структуры. Такие же нарушения были обнаружены и при морфологическом исследовании мозга умерших больных с этим синдромом.

Использование антагонистов глутаматергического рецептора приводит к восстановлению синаптических шипиков, способности к обучению и улучшению поведения на животных моделях. В настоящее время опубликованы первые результаты применения такого рода антагонистов у больных с FRAXA (Hagerman R. et al., 2008, Berry-Crevis et al., 2009). При двухмесячном применении карбоната лития было показано улучшение поведения и когнитивных функций у этих больных в результате терапии.

Мутация в гене умственной отсталости с ломкой хромосомой X (*FMR1*) – причина не только синдрома FRAXA, который возникает при полной мутации *FMR1* (количество повторов в промоторе более 200), но и синдрома тремора и атаксии ассоциированного с ломкой хромосомой X (*FXS/AT*) у части индивидуумов с премутацией (количество повторов от 55 до 200) (Hagerman R. et al., 2004). Частота этого состояния крайне высока и может достигать в некоторых популяциях 1:250. У детей с этим синдромом отмечены дефицит внимания с гиперактивностью, трудности школьного обучения, тревожные расстройства, школьные фобии, трудности социальной адаптации и расстройства аутистического спектра. Может оказаться, что значительная часть детей с такого рода нарушениями в общей популяции будет иметь такой синдром. В связи с широким распространением нарушения функционирования гена *FMR1* необходимо пересмотреть диагностическую тактику, наладить тестирование и провести скрининговые исследования.

**Синдром Ретта (РТТ)** – это тяжелое наследственное заболевание, проявляющееся в нарушении развития нервной системы и поражающее преимущественно девочек в возрасте 6–18 месяцев. Впервые он описан австрийским неврологом профессором Андриасом Реттом в 1966 году (Rett A., 1966). В 1983 году шведский ученый Бент Хегберг описал 35 случаев больных с этим синдромом, положив начало интенсивному исследованию этого заболевания (Hagberg B., 1983). Частота встречаемости заболевания составляет 1:10 000 новорожденных девочек (Hagberg B., Hagberg G., 1997). Заболевание характеризуется выраженной моторной дисфункцией, распадом высших психических функций, поведенческими нарушениями. Для этого синдрома характерна стадийность течения. Беременность и роды, как правило, протекают без осложнений. Короткий период времени ребенок может развиваться нормально.

I стадия чрезвычайно трудна для диагностики. Она был вычленена только благодаря анализу видеоматериалов, сохранившихся у родителей детей, имеющих такое заболевание. Удалось показать, что в среднем в период 3–9 месяцев жизни отмечается излишнее спокойствие детей, относительная малоподвижность, иногда сменяющаяся периодами повышенной активности, повышенная подчиняемость, снижение мышечного тонуса, трудности привлечения внимания; задержки роста головы, которая отмечается в возрасте 2–3 месяцев. Эту стадию заболевания принято называть стадией остановки развития, хотя

дети и достигают к 1 году уровня развития, нормального для 9–12-месячного возраста.

Она продолжается до начала периода регресса (II стадии), который наступает в среднем в возрасте 9–30 месяцев жизни и длится от нескольких недель до нескольких месяцев. Дети теряют все сформированные к этому возрасту навыки, речь и способность пользоваться руками, становятся аутистически отрешенными, не реагируют на обращение к ним (что в ряде случаев требует дифференцировать эти состояния с нарушением слуха). У них теряется болевая чувствительность, появляются насильственные стереотипные движения, в основном «моющего» характера, которые совершаются непрерывно, прекращаясь только во сне. Задержка роста головы приводит к формированию микроцефалии, однако отмечено уменьшение размеров также и внутренних органов, в том числе сердца. В это же время возникают расстройства дыхания в виде гипервентиляции, задержки дыхания и заглатывания воздуха; у 15–20 % детей возникают эпилептические приступы.

В псевдостационарной (III) стадии уменьшаются аутистические проявления, улучшается контакт с окружающими, понимание речи, уменьшается выраженность и интенсивность моторных стереотипий. Появляется, однако, несколько отставленная реакция на обращенную речь. У небольшого числа детей возможно восстановление отдельных слогов и слов. Тем не менее, неврологические нарушения медленно прогрессируют: появляется сколиоз, кифоз, мышечная гипотония сменяется повышением тонуса, появляется деформация нижних конечностей, более чем в 50 % случаев отмечаются эпилептические приступы.

IV стадия CP характеризуется усилением спастичности, ригидности, появлением мышечных дистрофий. Больные перестают ходить, появляются нарушения жевания, глотания.

В среднем у 80 % детей с клиническими проявлениями синдрома обнаруживается мутация гена MeCP2. Синдром Ретта – первое описанное заболевание, связанное с дефектом белка, участвующего в метилировании ДНК, и, следовательно, связанного с регуляцией транскрипции других генов. В настоящее время описано более 100 мутаций в гене MeCP2, и их число продолжает расти. Наиболее часто встречаются точечные мутации замены — нонсенс- (48 %) и миссенс-мутации (34 %). Приблизительно в 2 раза реже встречаются делеции (выпадение), еще реже – инсерции (вставки). Очень часто делеции и инсерции приводят к мутациям со сдвигом рамки считывания (frameshift mutations).

Тяжесть нарушений, возникающих у больных из-за нарушения функционирования гена – регулятора MeCP2, не зависит от уровня, который достигли дети в своем моторном и речевом развитии до периода регресса, но определяется типом и положением мутации, а также степенью смещения от равной инактивации хромосомы X [4].

Модели этого синдрома на животных показали сходные анатомические нарушения, затрагивающие в основном кору, гиппокампальную формацию, энторинальную кору и базальные ганглии [1], что позволяет использовать их для поиска патогенетически обусловленной терапии.

В настоящее время существует несколько подходов к терапии, основанных на понимании молекулярных механизмов заболевания. Один из этих подходов, реализованный на мышинной модели, позволил уменьшить нарушения дыхания и снизить частоту эпилептических приступов у животных, однако клинические испытания пока не начались.

Завершая наш обзор, следует подчеркнуть, что значительный прогресс в понимании нейробиологии психических расстройств требует совершенствования методов диагностики и консолидации усилий широкого круга специалистов разного профиля. Мы видим, что генные мутации, изменяя продуцируемый геном белок, оказывают влияние на развитие сложных функциональных сетей, что приводит к нарушению когнитивных функций и поведенческим проблемам.

Первые шаги, сделанные на пути исследования механизмов этих нарушения, дает нам надежду, что воздействие на ранней стадии заболевания позволит предотвратить их возникновение. Эта надежда поддерживается успешными попытками таких воздействий на моделях рассмотренных выше заболеваний. Однако требуются большие совместные усилия специалистов разных областей, чтобы превратить в реальность восстановление когнитивных функций у детей и взрослых с тяжелыми наследственными заболеваниями.

### **Литература**

1. Belichenko N. P., Belichenko P.V., Li Vong Hua, Moble W. C., Frank U. Comparative Study Of Brain Morphology. In Mecp2 Mutant Mouse Models of Rett Syndrome // The Journal of Comparative Neurology. 2008. 508.
2. Ehninger D., de Vries P. J., Silva A. J. From mTOR to cognition: molecular and cellular mechanisms of cognitive impairments in tuberous sclerosis // Journal of Intellectual Disability Research. October 2009. Vol. 53.
3. Sahin A. M. et al. A mouse model of tuberous sclerosis: neuronal loss of TSC icauses dysplastic and ectopic neurons, reduced myelination, seizure activity, and limited survival // Journal of Neuroscience. 2007.
4. Voinova-Ulas V. Yu., Iourov I. Yu., Gorbachevskaya N. L., Boudilov A.V., Demidova I. A., Giunti L., Sorokin A. B., Prassolov V. S., Villard L. Towards genotype-phenotype correlations in Rett syndrome: the study of MECP2 mutations and X chromosome inactivation // Gene. Brain. Behavior. Edited by S. B. Malych, A. M. Torgersen. Oslo-Moscow, 2007.
5. De Vries P. J., Oliver Ch. Intellectual disabilities and genetic disorders can lead the way in translational research // Journal of Intellectual Disability Research. October 2009. Vol. 53.

# Modern Approaches to Diagnosis and Treatment of Cognitive Disorders in Children and Adults

*N. L. Gorbachevskaya,*

*Doctor of Science in Biology, Director of the Scientific and Educational Center "Neurobiological Diagnosis of Children' and Adolescents' Hereditary Mental Diseases" at the Moscow State University of Psychology and Education (gorbachevskaya@yandex.ru)*

---

The article regards etiology and pathogenesis of some inherited mental diseases which are entailed frank cognitive disorders. It describes psychoneurological disorders during diseases such as neurofibromatosis, tuberous sclerosis, X-linked mentally retardation syndrome, Rett's syndrome. Their separation from the group of undifferential forms becomes available with improvement of genetic methods of analysis. Defining genes in which mutations entailed disorders in mental development gives an opportunity to create models of these disorders on animals and study their pathogenesis mechanisms. The article discusses approaches to therapy of cognitive disorders based on understanding of signal pathway functioning. It also presents first results of pathogenetically valid therapy.

**Keywords:** inherited mental diseases, cognitive disorders, pathogenesis, therapy.

---

## References

1. Belichenko N. P., Belichenko P.V., Li Vong Hua, Moble W. C., Frank U. Comparative Study Of Brain Morphology. In Mecp2 Mutant Mouse Models of Rett Syndrome // The Journal of Comparative Neurology. 2008. 508.
2. Ehninger D., de Vries P. J., Silva A. J. From mTOR to cognition: molecular and cellular mechanisms of cognitive impairments in tuberous sclerosis // Journal of Intellectual Disability Research. October 2009. Vol. 53.
3. Sahin A. M. et al. A mouse model of tuberous sclerosis: neuronal loss of TSC icauses dysplastic and ectopic neurons, reduced myelination, seizure activity, and limited survival // Journal of Neuroscience. 2007.
4. Voinova-Ulas V. Yu., Iourov I. Yu., Gorbachevskaya N. L., Boudilov A.V., Demidova I. A., Giunti L., Sorokin A. B., Prassolov V. S., Villard L. Towards genotype-phenotype correlationsin Rett syndrome: the study of MECP2 mutations and X chromosome inactivation // Gene. Brain. Behavior. Edited by S. B. Malych, A. M. Torgersen. Oslo-Moscow, 2007.
5. De Vries P. J., Oliver Ch. Intellectual disabilities and genetic disorders can lead the way in translational research // Journal of Intellectual Disability Research. October 2009. Vol. 53.