

Анализ структуры задержки психического развития и умственной отсталости среди пациентов Медико-генетического научного центра

Анисимова И.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1

Задержка психического развития (ЗПР) и умственная отсталость (УО) являются частыми симптомами у пациентов, консультируемых врачом-генетиком. Цель исследования: оценка структуры и разнообразия нозологических форм ЗПР и УО и их динамики среди пациентов, проконсультированных в ФГБНУ МГНЦ. Работа выполнена на материале, извлеченном из медико-генетических карт пациентов, проконсультированных врачами-генетиками консультативного и научно-консультативного отделов в 2006 и 2007 годах и через 10 лет – в 2016 и 2017 годах. Общее число обработанных медико-генетических карт за 4 анализируемых года составило 14301 по всем нозологиям, общее число карт пациентов с ЗПР или УО за 4 года составило 2321 карту. Общее количество пациентов с ЗПР или УО за 4 года составило 2350, при этом доли пациентов с ЗПР или УО, проконсультированных в 2016-2017 годах, достоверно увеличились по сравнению с долями таких пациентов, проконсультированных в 2006-2007 годах. В исследуемые периоды структура ЗПР и УО осталась практически неизменной по таким критериям, как пол и возраст. Доли пациентов с ЗПР и УО, обусловленными факторами окружающей среды и генетическими причинами, также не претерпели изменений. Наблюдается значительное увеличение числа пациентов с ЗПР или УО в 2016 и 2017 гг. с диагнозом, подтвержденным биохимическими, молекулярно-генетическими или цитогенетическими методами. Количество нозологических форм ЗПР и УО, подтвержденных молекулярно-генетическими или цитогенетическими методами, возросло почти в 5 раз за исследуемый десятилетний период. Существенное увеличение числа пациентов с лабораторно верифицированными генетическими формами ЗПР или УО в 2016 и 2017 годах обусловлено значительным прогрессом в области ДНК-диагностики синдромов, включающих ЗПР и УО, а также появлением новых методов исследований: хромосомного микроматричного анализа и секвенирования нового поколения.

Ключевые слова: задержка психического развития, умственная отсталость, хромосомные заболевания, моногенные болезни, болезни геномного импринтинга.

Для цитирования: Анисимова И.В. Анализ структуры задержки психического развития и умственной отсталости среди пациентов Медико-генетического научного центра. *Медицинская генетика* 2021; 20(5): 15-25.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.15-25

Автор для корреспонденции: Анисимова Инга Вадимовна; **e-mail:** anisimova-inga@med-gen.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 23.04.2021.

Analysis of the structure of developmental delay and intellectual disability among patients of the Research Centre for Medical Genetics

Anisimova I.V.

Research Centre for Medical Genetics,
Moskvorechye str.1, Moscow, 115522, Russian Federation

Background: Developmental delay (DD) and intellectual disability (ID) are frequent symptoms in patients consulted by a geneticist.

Purpose of the research: evaluation of the structure and variety of nosological forms of DD and ID and their dynamics among patients consulted by geneticists of the counseling unit and research and counseling department of the Research Centre for Medical Genetics in 2006, 2007, 2016 and 2017.

Materials and methods: The present work was performed on the material taken from the medical genetic cards of patients of the Research Centre for Medical Genetics consulted by geneticists of the counseling unit and research and counseling department in 2006 and 2007 and 10 years later in 2016 and 2017. The total number of medical genetic cards processed during the 4 analyzed years was 14301 for all nosologies; the total number of cards of patients with DD or ID during the 4 years was 2321 cards. The total number of patients with DD or ID over the 4 analyzed years was 2350. Meanwhile the proportions of patients with DD or ID consulted in 2016-2017 increased significantly compared to the proportions of such patients consulted in 2006-2007.

Results: During the research period (2006, 2007, 2016, and 2017) the structure of DD and ID remained almost unchanged for criteria such as gender and age. The proportions of patients with DD or ID caused by environmental factors and genetic causes also did

not change. There was a significant increase in the number of patients with DD or ID in 2016 and 2017 with a diagnosis confirmed by biochemical, molecular genetic or cytogenetic methods. The number of nosological forms of PD and OA confirmed by molecular genetic or cytogenetic methods increased almost 5-fold over the ten-year period research.

Conclusions: The significant increase in the number of patients with laboratory verified genetic forms of DD or ID in 2016 and 2017 is explained by significant advances in DNA diagnostics of syndromes manifesting in DD or ID, as well as the appearance of new research methods – chromosome microarray analysis and next-generation sequencing.

Keywords: developmental delay, intellectual disability, chromosomal disorders, monogenic diseases, genomic imprinting disorders.

For citation: Anisimova I.V. Analysis of the structure of developmental delay and intellectual disability among patients of the Research Centre for Medical Genetics. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(5): 15-25. (In Russian).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.15-25

Corresponding author: Inga V. Anisimova; e-mail: anisimova-inga@med-gen.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interest. The author declare no conflicts of interest.

Accepted: 23.04.2021.

Умственная отсталость (УО) — состояние задержанного или неполного развития психики индивидуума, которое, в первую очередь, характеризуется нарушением когнитивных, речевых, моторных и социальных способностей, проявляющихся в период созревания и обеспечивающих общий уровень интеллектуальности [1].

Распространенность УО в популяции, по оценкам разных исследований, составляет 1-3% [2, 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность УО в развивающихся странах может достигать 4,8% [4].

Причинами УО могут быть генетические факторы и факторы окружающей среды, а также их совместное влияние. По данным нескольких исследований генетические причины могут объяснять до 40% всех случаев задержки психического развития (ЗПР) и УО [5–9]. Влияние факторов окружающей среды может объяснять около 15% случаев УО [10]. Примерно в 50% случаев причины УО остаются невыясненными, несмотря на появление всё более совершенных методов диагностики [11].

Такие нарушения интеллекта как ЗПР (также задержка психоречевого и психомоторного развития) и УО являются частыми направительными диагнозами у пациентов врачей-генетиков консультативного и научно-консультативного отделов ФГБНУ МГНЦ. В других странах пациенты с ЗПР или УО также составляют значительную часть поводов обращения в медико-генетическую консультацию [12, 13, 14]. В связи с большим разнообразием генетической патологии, сопровождающейся ЗПР или УО, поиск точного диагноза у таких пациентов нередко вызывает трудности. Заподозрить определенный тип несиндромальных форм УО практически невозможно без использования современных методов диагностики, таких как ДНК-

диагностика, включая секвенирование нового поколения, и цитогенетическое, а также молекулярно-цитогенетическое исследование (хромосомный микроматричный анализ) [15].

Появление этих теперь уже относительно новых методов генетической диагностики дало возможность определить этиологию части ранее недифференцированных форм ЗПР и УО, привело к открытию новых синдромов. Например, в исследовании, проведенном почти 20 лет назад, недифференцированные формы ЗПР и УО составляли 80% [16]. По данным последних исследований доля ЗПР и УО с неясной этиологией заметно снизилась, хотя остается все еще достаточно высокой, и составляет около 50% [11, 17].

В данном исследовании будет проведена оценка структуры ЗПР и УО по различным параметрам (возраст, пол, степень тяжести нарушений интеллекта, этиология и др.) у пациентов, проконсультированных врачами-генетиками консультативного отделения Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова в 2006–2007 и 2016–2017 годах. Будет установлено, по каким исследуемым параметрам структура претерпела изменения, а по каким осталась прежней, а также будет проведен анализ числа нозологий генетических заболеваний в исследуемый период.

Материалы и методы

Описание выборки

Настоящая работа выполнена на материале, извлеченном из медико-генетических карт пациентов Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, проконсультированных врачами-генетиками консультативного и научно-консультативного отделов в 2006–2007 гг. и через 10 лет в 2016–2017 гг. Для этого проведен анализ всех карт пациентов за эти

периоды. 2017 год характеризовался резко возросшим числом пациентов и, соответственно, медико-генетических карт, в связи с появлением возможности получения медико-генетической консультации и выполнения большинства генетических анализов на бюджетной основе. Поэтому было принято решение включить в анализ только карты первой половины 2017 года (09.01 — 07.07.2017). Доля проанализированных карт за 2017 год составила 51,4% (4515 карт) от общего числа карт за год (8778 карт).

В ходе работы были отобраны медико-генетические карты, включающие данные о семьях пациентов с ЗПР или УО. Далее было проведено извлечение из карт следующей информации о пациенте: данных о поле, возрасте на момент приёма, возможном родстве родителей (со слов родителей), наличии сибсов и их здоровье, степени ЗПР или УО, наличии пороков развития/признаков дисморфизма, наличии судорог/эпилепсии, выполненных генетических анализах, заключительном диагнозе.

В результате в анализируемую выборку (далее обозначаемую как «пациенты с ЗПР и/или УО») вошли пациенты со следующими симптомами: ЗПР (различной степени тяжести); задержка психоречевого развития (различной степени тяжести); задержка психомоторного развития (различной степени тяжести); УО (различной степени тяжести), а также пациенты без ЗПР и УО на момент осмотра в возрасте, не позволяющем установить нарушение интеллекта, но с подтвержденным генетическим диагнозом, предполагающим обязательное появление интеллектуальных расстройств в будущем.

Общее число обработанных медико-генетических карт за 4 анализируемых года составило 14301 по всем нозологиям, распределение числа обработанных карт по годам показано в **табл. 1**. Общее число карт пациентов с ЗПР или УО за 4 года составило 2321 карту, распределение числа карт по годам также представлено в **табл. 1**. Общее количество пациентов с ЗПР или УО

за 4 года составило 2350, распределение количества пациентов по годам показано в табл. 1. Число карт и число пациентов с ЗПР или УО в 2007, 2016 и 2017 годах не совпадают, так как в некоторых картах была информация о более чем одном пациенте с ЗПР или УО.

В связи с отсутствием точной информации о количестве пациентов с другими нозологиями (без ЗПР и УО) рассчитана доля карт пациентов с ЗПР и УО от всех проанализированных карт, а не доля пациентов с ЗПР и УО от всех проконсультированных пациентов в анализируемые годы. При анализе карт пациентов с ЗПР или УО получены точные данные о числе таких пациентов, поэтому остальные вычисления в работе будут проводиться с учетом непосредственно количества пациентов.

Статистические расчеты выполнены в программах GraphPad Prism 8.4.3 и Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Для оценки наличия или отсутствия различий в долях пациентов каждой из двух групп в исследуемые годы рассчитано значение χ^2 , равное 263,5. Из этого следует, что доли пациентов с ЗПР или УО в исследуемые годы достоверно различаются. Это различие можно объяснить снижением среди пациентов, проконсультированных в ФГБНУ МГНЦ, доли беременных, пациенток с невынашиванием беременности и бесплодием и пар, проконсультированных по вопросам планирования беременности, в 2016 и 2017 гг. Доли карт пациентов этих категорий в исследуемые годы представлены в **табл. 2**.

Таким образом, наблюдается резкое снижение доли каждой группы к 2016 и 2017 гг. ($\chi^2 = 2920$, p -значение $< 0,0001$), связанное с различными факторами (в т.ч. с изменением порядка проведения массового скрининга беременных в перинатальных центрах и женских консультациях).

Таблица 1

Распределение карт пациентов с ЗПР или УО и карт других пациентов в исследуемые годы, количество пациентов с ЗПР или УО

Год	Карты пациентов с ЗПР или УО		Число пациентов с ЗПР или УО	Карты других пациентов		Количество проанализированных карт
	Количество	Доля, %		Количество	Доля, %	
2006	437	12,58%	437	3037	87,42%	3474
2007	382	10,89%	383	3126	89,11%	3508
2016	460	16,41%	468	2344	83,59%	2804
2017	1042	23,08%	1062	3473	76,92%	4515

Примечание: значение χ^2 для всех анализируемых лет 263,5, p -значение $< 0,0001$. Критическое значение при 3-х степенях свободы ($df = 3$) и уровне значимости 0,05 по таблице критических значений распределения $\chi^2 = 7,815$.

Возраст пациентов с ЗПР или УО в анализируемой выборке в 2006 году находился в диапазоне от 11 дней до 43 лет и 1 мес., в 2007 году — от 22 дней до 22 лет и 1 мес., в 2016 году — от 6 дней до 35 лет и 11 мес., в 2017 году — от 25 дней до 38 лет и 1 мес. В связи с асимметричным распределением пациентов анализируемой выборки по возрасту рассчитана медиана, представленная в **табл. 3**.

Из **табл. 3** видно, что минимальный и медианный возраст пациентов с ЗПР или УО остаются практически неизменными в исследуемые годы, некоторые отличия наблюдаются лишь в максимальном возрасте пациентов. Медиана возраста пациентов с ЗПР или УО находится в пределах от 3 л. и 8 мес. до 4 л. и 5 мес. Во многих исследованиях, проведенных чаще всего психиатрами, распространенность ЗПР и УО в данной возрастной группе достаточно высока, но не максимальна, что, вероятно, связано с более частым консультированием у психиатра при появлении очевидных жалоб. Например, исследование, проведенное в Китае среди детей в возрасте 0–6 лет, показывает, что распространенность ЗПР и УО в этой возрастной группе составила 0,93% [18]. Подобная доля (0,9%) получена и при популяционном исследовании в Атланта (США) среди детей 3–10 лет, в котором в качестве

критерия диагностики использован коэффициент IQ [19]. В исследовании Петракова Б.Д. с соавт. показано, что распространенность ЗПР и УО среди детей до 15 лет, наблюдаемая в 15 зарубежных странах, составляет около 4% [20]. В большинстве исследований максимальная доля пациентов с ЗПР и УО попадает в промежуток 6–20 лет [12, 22, 23].

Далее в работе все пациенты анализируемой нами выборки будут разделены на группы по различным критериям, определены количество и доля пациентов для каждой из сравниваемых групп в зависимости от исследуемого года.

Распределение пациентов в зависимости от наличия ЗПР или УО

Информация о тяжести нарушений интеллекта у пациентов была взята из карт, где она была представлена заключением врача-психиатра или невролога или установлена врачом-генетиком на приеме на основании сведений о психическом статусе и темпах развития пациента, полученных от родителей/сопровождающих лиц при сборе анамнеза и осмотре.

В 1 группу включены пациенты без ЗПР и УО на момент осмотра, находящиеся в том возрасте, ког-

Таблица 2

Доли карт беременных, пациенток с невынашиванием беременности, пар, планирующих беременность и пациентов с бесплодием в исследуемые годы

Год	Карты беременных		Карты пациенток с невынашиванием беременности		Карты пациентов с бесплодием		Карты пациентов, планирующих беременность		Остальные карты анализируемого периода	
	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %
2006	1195	34,42%	206	5,93%	94	2,70%	370	10,65%	1609	46,30%
2007	1257	35,83%	211	6,02%	99	2,81%	374	10,66%	1567	44,68%
2016	289	10,31%	119	4,23%	144	5,15%	201	7,17%	2051	73,14%
2017	122	2,70%	104	2,30%	71	1,57%	110	2,44%	4108	90,99%

Примечание: значение χ^2 для всех анализируемых лет 2920, р-значение <0,0001. Критическое значение при 12-ти степенях свободы (df = 12) и уровне значимости 0,05 по таблице критических значений распределения χ^2 = 21,026.

Таблица 3

Медианный, минимальный и максимальный возраст пациентов с ЗПР или УО анализируемой выборки

Год	Возраст пациентов		
	Минимальный возраст	50-ый процентиль (медиана)	Максимальный возраст
2006	11 дней	3 г. и 8 мес.	43 г. и 1 мес.
2007	22 дня	4 г.	22 г. и 1 мес.
2016	6 дней	4 г. и 3 мес.	35 л. и 11 мес.
2017	25 дней	4 г. и 5 мес.	38 л. и 7 мес.

да невозможно выявить нарушения интеллекта, однако установленный генетический диагноз предполагает возникновение интеллектуальных расстройств с высокой долей вероятности в будущем. Большую часть группы составили пациенты с синдромом Дауна — 92,3% в 2006 г., 86,67% в 2007 г., 81,82% в 2016 г. и 75% в 2017 г. Минимальный и максимальный возраст таких пациентов составил в 2006 г. min — 11 дней, max — 3 месяца 22 дня; в 2007 г. min — 22 дня, max — 1 год 2 месяца 12 дней; в 2016 г. min — 6 дней, max — 11 месяцев 5 дней; в 2017 г. min — 25 дней, max — 1 год 3 месяца 26 дней.

Минимальный возраст для данной группы находился в пределах 1 месяца, а максимальный — около 1 года во все исследуемые годы, кроме 2006, когда максимальный возраст составил 3 месяца 22 дня. Данные различия, вероятнее всего, обусловлены случайными факторами. 2 группу составили пациенты с ЗПР или УО. Данные о сравниваемых группах представлены в табл. 4. Таким образом, можно утверждать, что доли пациентов обеих групп остаются практически неизменными.

Распределение пациентов по степени тяжести проявлений нарушений интеллекта

В зависимости от тяжести нарушений интеллекта пациенты были распределены на следующие группы:

1 группа — пациенты с легкой степенью ЗПР или УО с диагнозами задержка психического/психоречевого/психомоторного развития легкой степени, УО легкой степени.

2 группа — пациенты с умеренной степенью ЗПР или УО с диагнозами задержка психического/психоречевого/психомоторного развития умеренной степени, УО умеренной степени.

3 группа — пациенты с тяжелыми и грубыми (глубокими) нарушениями интеллекта с диагнозами задержка психического/психоречевого/психомоторного развития тяжелой степени; задержка психического/психоречевого/психомоторного развития грубой степени; УО тяжелой степени; УО глубокой степени.

Данные о количестве и долях пациентов в каждой из групп представлены в табл. 5.

По данным табл. 5 можно сделать вывод о том, что доли пациентов каждой из трех групп достоверно раз-

Таблица 4

Распределение пациентов анализируемой выборки в зависимости от наличия или отсутствия ЗПР или УО

Год	Пациенты без ЗПР или УО*		Пациентов с ЗПР или УО		Общее количество пациентов в анализируемой выборке
	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	
2006	13	2,97%	424	97,03%	437
2007	15	3,92%	368	96,08%	383
2016	11	2,35%	457	97,65%	468
2017	20	1,88%	1042	98,12%	1062

Примечание: * пациенты без ЗПР или УО на момент осмотра, находящиеся в возрасте, когда невозможно выявить нарушения интеллекта, однако установленный генетический диагноз предполагает возникновение интеллектуальных расстройств с высокой долей вероятности в будущем. Значение χ^2 для всех анализируемых лет 5,234, р-значение 0,155. Критическое значение при 3-х степенях свободы ($df = 3$) и уровне значимости 0,05 по таблице критических значений распределения $\chi^2 = 7,815$.

Таблица 5

Распределение пациентов по степени тяжести ЗПР и УО

Год	Легкая степень ЗПР и УО		Умеренная степень ЗПР и УО		Тяжелая и глубокая степень ЗПР и УО		Общее количество пациентов с ЗПР и УО
	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	
2006	47	11,08%	261	61,56%	116	27,36%	424
2007	28	7,61%	224	60,87%	116	31,52%	368
2016	39	8,53%	283	61,93%	135	29,54%	457
2017	114	10,94%	564	54,13%	364	34,93%	1042

Примечание: значение χ^2 для всех анализируемых лет 16,42, р-значение 0,012. Критическое значение при 6-ти степенях свободы ($df = 6$) и уровне значимости 0,05 ($\alpha=0,05$) по таблице критических значений распределения $\chi^2 = 12,592$.

личаются в исследуемые годы. Несколько большая доля пациентов с тяжелой степенью ЗПР и УО наблюдалась в 2007 году и, особенно, в 2017 году, что может быть обусловлено множеством факторов, в частности, случайными колебаниями.

Распределение ЗПР и УО в популяции в зависимости от степени тяжести выглядит следующим образом: на легкую и умеренные степени приходится 85% и 10% соответственно, а на тяжелую — около 2% [24]. По наблюдениям советского и российского психиатра Исаева Д.Н. доля лиц с легкой степенью ЗПР и УО составляет 68,9–88,9% среди всего контингента лиц с ЗПР и УО [25].

В структуре пациентов с ЗПР и УО, проконсультированных в ФГБНУ МГНЦ, доля легких форм составила 7,61–11,08%. Меньшая доля таких пациентов по сравнению с ранее опубликованными данными может быть связана с тем, что ЗПР и УО легкой степени реже служат поводом для обращения к врачу-генетику ввиду лучшей адаптации пациентов к жизни по сравнению с тяжелыми и умеренными формами ЗПР и УО. Доля пациентов с тяжелыми степенями ЗПР и УО, проконсультированных в Медико-генетическом научном центре им. Бочкова в исследуемые годы, составила 27,36–34,93%, что значительно выше, чем среди всех пациентов с ЗПР и УО в других исследованиях. В опубликованных работах показано, что доля генетических форм выше среди пациентов с тяжелыми формами ЗПР и УО [9]. Поиск точного диагноза связан с намерением понять течение заболевания, подобрать правильную терапию, а также понять риски повторения такого заболевания в семье.

Распределение пациентов по полу

Данные о количестве и долях пациентов анализируемой выборки мужского и женского пола по исследуемым годам представлены в **табл. 6**.

Можно утверждать, что доли пациентов с ЗПР или УО мужского и женского пола оставались практически неизменными в исследуемые годы.

Доля пациентов с ЗПР или УО мужского пола выше, чем женского пола. Соотношение пациентов мужского и женского пола в исследуемые годы: 1,22:1 в 2006 г., 1,3:1 в 2007 г., 1,63:1 в 2016 г., 1,42:1 в 2017 г. (в среднем соотношение пациентов мужского и женского 1,39:1). Различия между двумя полами статистически достоверны (t -критерий = 14,7). Вероятно, это можно объяснить наличием в выборке пациентов мужского пола с синдромами с X-сцепленным рецессивным типом наследования. В некоторых исследованиях также показано, что ЗПР или УО среди лиц мужского пола встречаются примерно в 1,3–1,4 раза чаще, чем среди женщин, что может быть обусловлено X-сцепленной рецессивной патологией [3, 26, 27].

Распределение пациентов по этиологии (диагнозу)

Данные о количестве и доле пациентов с недифференцированной ЗПР и УО и с установленной этиологией представлены в **табл. 7**.

В группу пациентов с недифференцированными формами ЗПР или УО включены пациенты, у которых этиология ЗПР и УО осталась неизвестной после медико-генетического консультирования и, в некоторых случаях, после проведения лабораторной генетической диагностики (биохимической, молекулярно-генетической и цитогенетической). Пациенты с установленной этиологией ЗПР или УО — это пациенты с клинически установленным диагнозом ЗПР и УО (во время консультации без проведения лабораторных генетических анализов), с заболеваниями, подтвержденными методами биохимической диагностики (наследственные болезни обмена веществ), и диагнозом, установленным/подтвержден-

Таблица 6

Распределение пациентов анализируемой выборки по полу

Год	Пациенты мужского пола		Пациенты женского пола		Общее количество пациентов выборки
	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	
2006	240	54,92%	197	45,08%	437
2007	216	56,40%	167	43,60%	383
2016	290	61,97%	178	38,03%	468
2017	623	58,67%	439	41,33%	1062

Примечание: значение χ^2 для всех анализируемых лет 5,265, p -значение 0,153. Критическое значение при 3-х степенях свободы ($df = 3$) и уровне значимости 0,05 по таблице критических значений распределения $\chi^2 = 7,815$.

ным цитогенетическими или молекулярно-генетическими исследованиями.

Оценив уровень p -значения (0,0052) и χ^2 (12,77), можно предположить, что в исследуемые годы наблюдаются различия в долях пациентов с установленной этиологией ЗПР или УО. Доля пациентов с недифференцированными формами нарушений интеллекта находится в диапазоне 59,19–67,42%, а доля пациентов с установленной этиологией — 32,58–40,81%. В обзоре Pyas M. с соавт. доля недифференцированных форм составила 50% [11]. В исследовании López-Pisón J. с соавт., выполненном на выборке пациентов врача-невролога, представленной 995 детьми с ЗПР и УО умеренной и тяжелой степени, показано, что доля пациентов с ЗПР и УО с установленной этиологией составила 31%, а с неизвестной этиологией 69% [17]. Цифры в нашем исследовании примерно такие же, как и в других исследованиях, а выявленные различия в долях могут быть обусловлены разным способом формирования выборок пациентов и количеством проведенных лабораторных исследований.

Пациенты с установленной этиологией ЗПР или УО были разделены на две группы:

1 группа — пациенты, у которых ЗПР или УО обусловлена факторами окружающей среды (отягощенным перинатальным анамнезом или тератогенными факторами). В данную группу отнесены пациенты с четкой причинно-следственной связью между отягощенным перинатальным периодом или влиянием тератогенных факторов и наличием ЗПР или УО. В анамнезе пациентов с перинатальными причинами ЗПР и УО наблюдались недоношенность (в т.ч. глубокая (28–31 нед.) и экстремальная (менее 28 нед.)), тяжёлые роды (стремительные или затяжные), длительный безводный промежуток, низкие баллы по шкале Апгар при рождении, искусственная вентиляция легких, длительный период выхаживания и госпитализация после родильного дома. Чаще всего такие паци-

енты имели диагноз «детский церебральный паралич» с типичными двигательными нарушениями (спастической тетраплегией/диплегией и др.) без каких-либо признаков дисморфии. Связь ЗПР и УО с тератогенными факторами определялась на основании анамнеза и клинического осмотра. В нашем исследовании данную группу представляет один синдром — фетальный алкогольный синдром. Все проконсультированные дети с данным синдромом жили в приемных семьях или были воспитанниками детского дома.

2 группа — пациенты с генетическими причинами ЗПР или УО. В данную группу отнесены пациенты с генетическим диагнозом, установленным клинически, биохимически и/или молекулярно-генетическими и цитогенетическими методами.

В табл. 8 представлены доли пациентов для каждой группы, рассчитан χ^2 для оценки статистической значимости различий долей пациентов каждой из групп в исследуемые годы.

По данным табл. 8, значению χ^2 (2,466) и p -значению (0,481) можно сделать вывод о том, что доли пациентов каждой из двух групп остаются достаточно постоянными в исследуемые годы. Можно предположить, что небольшое снижение доли пациентов с ЗПР и УО, обусловленной факторами окружающей среды, в 2016 и 2017 гг. связано с улучшением качества работы службы родовспоможения и неонатальной помощи в исследуемый временной интервал. Доля данной группы в выборке находится в диапазоне 2,78–4,35%. В опубликованных исследованиях, посвященных этиологии ЗПР и УО, наблюдается довольно большой разброс долей — от 4% до 15% [2, 10, 28], что, вероятно, связано с разными критериями отнесения пациентов в данную группу, а также неодинаковым составом анализируемых выборок. Доля генетических причин ЗПР и УО в исследуемые годы составила 29,38–38,03%. В опубликованных работах доля пациентов с генетическими причинами ЗПР и УО составляет 30–78%

Таблица 7

Доли пациентов с установленной этиологией ЗПР и УО и с недифференцированными формами ЗПР и УО

Год	Недифференцированные формы ЗПР и УО		ЗПР и УО с установленной этиологией		Общее количество пациентов с ЗПР или УО
	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	
2006	265	60,64%	172	39,36%	437
2007	237	61,88%	146	38,12%	383
2016	277	59,19%	191	40,81%	468
2017	716	67,42%	346	32,58%	1062

Примечание: значение χ^2 для всех анализируемых лет 12,77, p -значение 0,0052. Критическое значение при 3-х степенях свободы ($df = 3$) и уровне значимости 0,05 ($\alpha=0,05$) по таблице критических значений распределения $\chi^2 = 7,815$.

[8, 28, 29]. Такие выраженные различия в долях обусловлены, в первую очередь, разным объемом проведенных исследований, а также неодинаковыми анализируемыми выборками (по тяжести ЗПР и УО, возрасту и др.). В нашем исследовании в зависимости от метода установления диагноза группа пациентов с генетическими причинами ЗПР и УО подразделяется на подгруппы: а. диагноз установлен только клинически; б. диагноз подтвержден биохимическими методами (наследственные болезни обмена веществ, сопровождающиеся ЗПР или УО); с. диагноз подтвержден молекулярно-генетическими или цитогенетическими методами диагностики. Данные о количестве пациентов каждой подгруппы и их доле среди всех генетических форм представлены в табл. 9.

Оценив уровень р-значения ($<0,0001$) и χ^2 (56,83), можно сделать вывод о том, что в исследуемые годы наблюдаются различия в долях пациентов с ЗПР или УО в обеих группах. При этом в 2006 и 2007 годах значимых различий не отмечается ($\chi^2 = 0,469$, р-значение = 0,791). Существенное увеличение доли пациентов с диагнозом, подтвержденным лабора-

торными методами, в 2016 г. и, особенно, в 2017 г. связано, вероятнее всего, с использованием ДНК-диагностики большего числа моногенных синдромов методом секвенирования по Сэнгеру, а также активным внедрением в практику хромосомного микроматричного анализа и методов секвенирования нового поколения.

В зависимости от типа выявленной наследственной патологии пациенты распределены на 3 группы: пациенты с хромосомными заболеваниями, пациенты с моногенной патологией и пациенты с болезнями геномного импринтинга.

Оценив уровень р-значения ($<0,0001$) и χ^2 (47,97), можно утверждать, что в исследуемые годы доли пациентов с ЗПР или УО каждой из групп достоверно различаются. При этом в 2006 и 2007 гг. значимых различий в исследуемых группах нет ($\chi^2=0,371$, $p=0,946$).

Доля пациентов с ЗПР или УО с хромосомной патологией несколько снизилась к 2017 г. относительно 2006 и 2007 гг. При этом количество таких пациентов к 2017 г. выросло почти вдвое относительно 2006 и 2007 гг.

Таблица 8

Распределение пациентов с установленной этиологией ЗПР или УО по этиологическому фактору

Год	ЗПР или УО обусловлена факторами окружающей среды			Генетические причины ЗПР или УО			Общее количество пациентов с установленной этиологией ЗПР или УО
	Количество	Доля в группе, %	Доля в выборке, %	Количество	Доля в группе, %	Доля в выборке, %	
2006	19	11,05%	4,35%	153	88,95%	35,01%	172
2007	16	10,96%	4,18%	130	89,04%	33,94%	146
2016	13	6,81%	2,78%	178	93,19%	38,03%	191
2017	34	9,83%	3,20%	312	90,17%	29,38%	346

Примечание: значение χ^2 для всех анализируемых лет 2,466, р-значение 0,481. Критическое значение при 3-х степенях свободы ($df = 3$) и уровне значимости 0,05 ($\alpha=0,05$) по таблице критических значений распределения $\chi^2 = 7,815$.

Таблица 9

Распределение пациентов с генетическими формами ЗПР и УО по методу установления диагноза

Год	Диагноз установлен только клинически		Диагноз установлен/подтверждён биохимическими, молекулярно-генетическими или цитогенетическими методами		Общее число пациентов с генетическими формами ЗПР или УО
	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	
2006	45	29,41%	108	70,59%	153
2007	41	31,54%	89	68,46%	130
2016	25	14,04%	153	85,96%	178
2017	23	7,37%	289	92,63%	312

Примечание: значение χ^2 для всех анализируемых лет 56,83, р-значение $<0,0001$. Критическое значение при 3-х степенях свободы ($df = 3$) и уровне значимости 0,05 по таблице критических значений распределения $\chi^2 = 7,815$.

В опубликованных исследованиях доля хромосомных заболеваний среди пациентов с ЗПР и УО составляет от 12% в более ранних публикациях до 30% в более поздних работах [9, 30–33]. Увеличение с течением времени числа пациентов с ЗПР и УО с хромосомной патологией авторы исследований связывают с появлением хромосомного микроматричного анализа.

Доля моногенных форм ЗПР и УО в 2017 г. выросла более, чем в 2 раза относительно 2006 и 2007 гг. и составила 15,63%, а число таких пациентов увеличилось с 26 в 2007 году до 166 в 2017. Данные различия можно объяснить, по всей видимости, разработкой методов ДНК-диагностики большего числа моногенных синдромов в ФГБНУ МГНЦ, активным внедрением секвенирования нового поколения, а также возможностью проведения большей части генетических анализов на бюджетной основе в 2017 году. Авторы других исследований также изучали изменение доли моногенных форм ЗПР и УО с течением времени и пришли к выводу, что увеличение данной группы на 16–55% связано с появлением секвенирования нового поколения [8, 11, 15, 34, 35].

С ростом числа пациентов с хромосомной и моногенной патологией увеличился и спектр нозологий. В табл. 11 представлены данные о числе нозологий для каждой группы заболеваний (хромосомных, моногенных болезней и болезней геномного импринтинга) и показаны доли каждой группы среди всех нозологий, подтвержденных/установленных биохимическими, молекулярно-генетическими или цитогенетическими методами в исследуемые годы.

В исследуемые годы доли каждой группы достоверно различаются ($\chi^2 = 13,90$, р-значение 0,031). Самые значительные изменения наблюдаются в числе нозологических форм моногенных заболеваний, которые к 2017 г. составляли больше половины всех форм ЗПР и УО, подтвержденных лабораторно (биохимическими и молекулярно-генетическими методами). За счет увеличения доли моногенных форм отмечается снижение доли хромосомных болезней, однако общее число диагностируемых нозологий к 2017 году выросло более, чем в 2 раза относительно 2006 и 2007 гг. Относительно постоянной величиной представлена группа болезней геномного импринтинга, включающая синдромы

Таблица 10

Распределение пациентов с ЗПР или УО по типу наследственной патологии

Год	Пациенты с хромосомными заболеваниями		Пациенты с моногенными заболеваниями		Пациенты с болезнями геномного импринтинга		Остальные пациенты выборки*	Общее количество пациентов выборки
	Количество	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Количество	Доля, %		
2006	63	14,42%	34	7,78%	11	2,52%	329	437
2007	54	14,10%	26	6,79%	9	2,35%	294	383
2016	83	17,74%	61	13,03%	8	1,71%	316	468
2017	109	10,26%	166	15,63%	14	1,32%	773	1062

Примечание: *к данной группе отнесены пациенты с недифференцированными формами ЗПР или УО, а также с нарушениями интеллекта, обусловленными факторами окружающей среды. Значение χ^2 для всех анализируемых лет 47,97, р-значение <0,0001. Критическое значение при 9-ти степенях свободы (df = 9) и уровне значимости 0,05 по таблице критических значений распределения $\chi^2 = 16,919$.

Таблица 11

Количество и доля нозологических форм хромосомных, моногенных заболеваний и болезней геномного импринтинга, подтвержденных/установленных биохимическими, молекулярно-генетическими или цитогенетическими методами в исследуемые годы

Год	Хромосомные заболевания		Моногенные болезни		Болезни геномного импринтинга		Всего нозологических форм
	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	
2006	26	56,52%	18	39,13%	2	4,35%	46
2007	27	64,29%	13	30,95%	2	4,76%	42
2016	51	53,68%	41	43,16%	3	3,16%	95
2017	61	39,87%	89	58,17%	3	1,96%	153

Примечание: значение χ^2 для всех анализируемых лет 13,90, р-значение 0,031. Критическое значение при 6-ти степенях свободы (df = 6) и уровне значимости 0,05 ($\alpha=0,05$) по таблице критических значений распределения $\chi^2 = 12,592$.

Прадера-Вилли и Энжельмена во все исследуемые годы, а также синдром Рассела-Сильвера в 2016 и 2017 гг.

Заключение

В исследуемый период (2006, 2007, 2016 и 2017 гг.) структура ЗПР и УО осталась практически неизменной по таким критериям, как пол и возраст пациентов. Доли пациентов с ЗПР и УО, обусловленной факторами окружающей среды и генетическими причинами, также не претерпели изменений. Наблюдается значительное увеличение числа пациентов с ЗПР или УО в 2016 и 2017 гг. с диагнозом, подтвержденным биохимическими, молекулярно-генетическими или цитогенетическими методами, что обусловлено разработкой методов ДНК-диагностики большего числа синдромов и появлением хромосомного микроматричного анализа и методов секвенирования нового поколения.

Литература

- Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <https://mkb-10.com/>
- Karam S.M., Riegel M., Segal S.L. et al. Genetic causes of intellectual disability in a birth cohort: a population-based study. *Am J Med Genet A*. 2015; 167(6): 1204-1214. doi: 10.1002/ajmg.a.37011.
- Vissers L.E.L.M., Gilissen C., Veltman J.A. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet*. 2016; 17(1): 9-18. doi: 10.1038/nrg3999.
- Murthy R.S., Bertolote J.M., Epping-Jordan J.A. et al. The world health report. Mental health: new understanding, new hope. WHO. 2001;104.
- Stromme P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol*. 2000; (42): 76-86. doi.org/10.1017/s0012162200000165.
- Tasman A., Kay J., Lieberman J.A. et al. *Psychiatry* (3rd ed.). John Wiley & Sons. 2008. 2634 p.
- Moeschler J.B., Shevell M. Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global and developmental delays. *Pediatrics*. 2014; 134(3): e903-e918. doi: 10.1542/peds.2014-1839.
- Puri R.D., Tuteja M., Verma I.C. Genetic Approach to Diagnosis of Intellectual Disability [published correction appears in Indian J Pediatr. 2016 Mar;84(3):256]. *Indian J Pediatr*. 2016; 83(10): 1141-1149. doi: 10.1007/s12098-016-2205-0.
- Vickers R.R., Gibson J.S. A review of the genomic analysis of children presenting with developmental delay/intellectual disability and associated dysmorphic features. *Cureus*. 2019; 11(1): e3873. doi: 10.7759/cureus.3873.
- Miclea D., Peca L., Cuzmici Z. et al. Genetic testing in patients with global developmental delay/intellectual disabilities. A review. *Chujul Med*. 2015; 88(3): 288-292. doi: 10.15386/cjmed-461.
- Ilyas M., Mir A., Efthymiou S., Houlden H. The genetics of intellectual disability: advancing technology and gene editing. *F1000Res*. 2020 Jan 16; (9): F1000 Faculty Rev-22. doi: 10.12688/f1000research.16315.1.
- Murphy C., Lincoln S., Meredith S. et al. Sex Education and Intellectual Disability: Practices and Insight from Pediatric Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2016 Jun; 25(3):552-560. doi: 10.1007/s10897-015-9909-6.
- Blesson A., Cohen J.S. Genetic Counseling in Neurodevelopmental Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020; 10(4): a036533. doi: 10.1101/cshperspect.a036533.
- Clarke A. Harper's practical genetic counselling. 8th edition. CRC Press. 2020. — 532 p.
- Rauch A., Wieczorek D., Graf E. et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet*. 2012; 380(9854): 1674-1682. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61480-9.
- Stevenson R.E., Procopio-Allen A.M., Schroer R.J. et al. Genetic syndromes among individuals with mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2003; 123A(1): 29-32. doi: 10.1002/ajmg.a.20492.
- López-Pisón J., García-Jiménez M.C., Monge-Galindo L. et al. Our experience with the aetiological diagnosis of global developmental delay and intellectual disability: 2006-2010. *Neurologia*. 2014; 29(7): 402-407. doi: 10.1016/j.nrl.2013.10.006.
- Xie Z.H., S.Y. Bo, X.T. Zhang et al. Sampling survey on intellectual disability in 0-6-year-old children in China. *J Intellect Disabil Res*. 2008; (52): 1029-1038. doi: org/10.1111/j.1365-2788.2008.01048.x.
- Boyle C.A., Yeargin-Allsopp M., Holmgreen N.S. et al. Prevalence selected developmental disabilities in children 3-10 years of age: The metropolitans developmental disabilities surveillance program, 1991. Centers for Disease Control and Prevention, MMWR Surveillance Summaries. — 1996.- 20 p.
- Петраков Б.Д., Цыганков Б.Д. Эпидемиология психических расстройств: Руководство для врачей. — М., 1996.- 136 с.
- Murphy C.C., Yeargin-Allsopp M., Decoufle P. et al. The administrative prevalence of mental retardation in 10-year-old children in metropolitan Atlanta, 1985 through 1987. *Am. J. Public Health*. — 1995; (85): 319-323. doi: 10.2105/ajph.85.3.319.
- Bradley E.A., Thompson A., Bryson S.E. Mental retardation in teenagers: prevalence data from the Niagara region, Ontario. *Can J Psychiatry*. 2002; 47(7): 652-659. doi: 10.1177/070674370204700707.
- Leonard H., Petterson B., Bower C., Sanders R. Prevalence of intellectual disability in Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003 Jan;17(1):58-67. doi: 10.1046/j.1365-3016.2003.00469.x.
- Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009 (9th ed.) — 4884 p.
- Исаев Д.Н. Умственная отсталость у детей и подростков. Изд-во: Речь, 2003.— 400 с.
- Raymond F.L., Tarpey P. The genetics of mental retardation. *Hum Mol Genet*. 2006; (15): 110-116. doi: 10.1093/hmg/ddl189.
- De Luca C., Race V., Keldermans L. et al. Challenges in molecular diagnosis of X-linked Intellectual disability. *Br Med Bull*. 2020; 133(1): 36-48. doi: 10.1093/bmb/ldz039.
- Наследственные болезни: национальное руководство./Ред. Бочков Н.П., Гинтер Е.К., Пузырев В.П. Изд-во: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 936 стр.
- Liao L.H., Chen C., Peng J. et al. Diagnosis of intellectual disability/global developmental delay via genetic analysis in a central region of China. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132(13): 1533-1540. doi: 10.1097/CM9.0000000000000295.
- Cooper G.M., Coe B.P., Girirajan S. et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet*. 2011; 43(9): 838-46. doi: 10.1038/ng.909. Erratum in: *Nat Genet*. 2014; 46(9): 1040.
- Roselló M., Martínez F., Monfort S. et al. Phenotype profiling of patients with intellectual disability and copy number variations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18(5): 558-66. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.04.010.
- Hu T., Zhang Z., Wang J. et al. Chromosomal Aberrations in Pediatric Patients with Developmental Delay/Intellectual Disability: A Single-Center Clinical Investigation. *Biomed Res Int*. 2019; 1-16. doi: 10.1155/2019/9352581.
- de Souza L.C., Dos Santos A.P., Sgardioli I.C. et al. Phenotype comparison among individuals with developmental delay/intellectual dis-

ability with or without genomic imbalances. *J Intellect Disabil Res.* 2019; 63(11): 1379–1389. doi: 10.1111/jir.12615.

34. Grozeva D., Carss K., Spasic-Boskovic O. et al. Targeted Next-Generation Sequencing Analysis of 1,000 Individuals with Intellectual Disability. *Hum Mutat.* 2015; 36(12): 1197–1204. doi: 10.1002/humu.22901.
35. Han J.Y., Lee I.G. Genetic tests by next-generation sequencing in children with developmental delay and/or intellectual disability. *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63(6): 195–202. doi: 10.3345/kjp.2019.00808.

References

1. Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej 10-go peresmotra [International Classification of Diseases 10th revision]. <https://mkb-10.com/> (In Russ.).
2. Karam S.M., Riegel M., Segal S.L. et al. Genetic causes of intellectual disability in a birth cohort: a population-based study. *Am J Med Genet A.* 2015; 167(6): 1204–1214. doi: 10.1002/ajmg.a.37011.
3. Vissers L.E.L.M., Gilissen C., Veltman J.A. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet.* 2016; 17(1): 9–18. doi: 10.1038/nrg3999.
4. Murthy R.S., Bertolote J.M., Epping-Jordan J.A. et al. The world health report. Mental health: new understanding, new hope. WHO. 2001; 104.
5. Stromme P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol.* 2000; (42): 76–86. doi.org/10.1017/s0012162200000165.
6. Tasman A., Kay J., Lieberman J.A. et al. *Psychiatry* (3rd ed.). John Wiley & Sons. 2008. 2634 p.
7. Moeschler J.B., Shevell M. Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global and developmental delays. *Pediatrics.* 2014; 134(3): e903–e918. doi: 10.1542/peds.2014-1839.
8. Puri R.D., Tuteja M., Verma I.C. Genetic Approach to Diagnosis of Intellectual Disability [published correction appears in *Indian J Pediatr.* 2016 Mar; 84(3):256]. *Indian J Pediatr.* 2016; 83(10): 1141–1149. doi: 10.1007/s12098-016-2205-0.
9. Vickers R.R., Gibson J.S. A review of the genomic analysis of children presenting with developmental delay/intellectual disability and associated dysmorphic features. *Cureus.* 2019; 11(1): e3873. doi: 10.7759/cureus.3873.
10. Miclea D., Peca L., Cuzmici Z. et al. Genetic testing in patients with global developmental delay/intellectual disabilities. A review. *Clujul Med.* 2015; 88(3): 288–292. doi: 10.15386/cjmed-461.
11. Ilyas M., Mir A., Efthymiou S., Houlden H. The genetics of intellectual disability: advancing technology and gene editing. *F1000Res.* 2020 Jan 16; (9): F1000 Faculty Rev-22. doi: 10.12688/f1000research.16315.1.
12. Murphy C., Lincoln S., Meredith S. et al. Sex Education and Intellectual Disability: Practices and Insight from Pediatric Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2016 Jun; 25(3):552–560. doi: 10.1007/s10897-015-9909-6.
13. Blesson A., Cohen J.S. Genetic Counseling in Neurodevelopmental Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020; 10(4): a036533. doi: 10.1101/cshperspect.a036533.
14. Clarke A. *Harper's practical genetic counselling.* 8th edition. CRC Press. 2020. — 532 p.
15. Rauch A., Wieczorek D., Graf E. et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet.* 2012; 380(9854): 1674–1682. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61480-9.
16. Stevenson R.E., Procopio-Allen A.M., Schroer R.J. et al. Genetic syndromes among individuals with mental retardation. *Am J Med Genet A.* 2003; 123A(1): 29–32. doi: 10.1002/ajmg.a.20492.
17. López-Pisón J., García-Jiménez M.C., Monge-Galindo L. et al. Our experience with the aetiological diagnosis of global developmental delay and intellectual disability: 2006–2010. *Neurologia.* 2014; 29(7): 402–407. doi: 10.1016/j.nrl.2013.10.006.
18. Xie Z.H., S.Y. Bo, X.T. Zhang et al. Sampling survey on intellectual disability in 0–6-year-old children in China. *J Intellect Disabil Res.* 2008; (52): 1029–1038. doi: org/10.1111/j.1365-2788.2008.01048.x.
19. Boyle C.A., Yeargin-Allsopp M., Holmgreen N.S. et al. Prevalence selected developmental disabilities in children 3–10 years of age: The metropolitan developmental disabilities surveillance program, 1991. Centers for Disease Control and Prevention, MMWR Surveillance Summaries. — 1996. — 20 p.
20. Petrakov B.D., Cygankov B.D. *Jepidemiologija psihicheskikh rasstrojstv: Rukovodstvo dlja vrachej* [Epidemiology of psychiatric disorders: a guide for physicians]. — M., 1996. — 136 p. (In Russ.).
21. Murphy C.C., Yeargin-Allsopp M., Decoufle P. et al. The administrative prevalence of mental retardation in 10-year-old children in metropolitan Atlanta, 1985 through 1987. *Am. J. Public Health.* — 1995; (85): 319–323. doi: 10.2105/ajph.85.3.319.
22. Bradley E.A., Thompson A., Bryson S.E. Mental retardation in teenagers: prevalence data from the Niagara region, Ontario. *Can J Psychiatry.* 2002; 47(7): 652–659. doi: 10.1177/070674370204700707.
23. Leonard H., Petterson B., Bower C., Sanders R. Prevalence of intellectual disability in Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003 Jan; 17(1):58–67. doi: 10.1046/j.1365-3016.2003.00469.x.
24. Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009 (9th ed.) — 4884 p.
25. Isaev D.N. *Umstvennaya otstalost' u detey i podrostkov* [Mental retardation in children and adolescents]. Izdatel'stvo Rech' [Publishing house Speech]. 2003. — 400p. (In Russ.).
26. Raymond F.L., Tarpey P. The genetics of mental retardation. *Hum Mol Genet.* 2006; (15): 110–116. doi: 10.1093/hmg/ddl189.
27. De Luca C., Race V., Keldermans L. et al. Challenges in molecular diagnosis of X-linked Intellectual disability. *Br Med Bull.* 2020; 133(1): 36–48. doi: 10.1093/bmb/ldz039.
28. Nasledstvennye bolezni: nacional'noe rukovodstvo/Red. Bochkov N.P., Ginter E.K., Puzyrev V.P. [Hereditary diseases: a national guide/ Ed. Bochkov N.P., Ginter E.K., Puzyrev V.P.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. — 936 p. (In Russ.).
29. Liao L.H., Chen C., Peng J. et al. Diagnosis of intellectual disability/global developmental delay via genetic analysis in a central region of China. *Chin Med J (Engl).* 2019; 132(13): 1533–1540. doi: 10.1097/CM9.0000000000000295.
30. Cooper G.M., Coe B.P., Girirajan S. et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet.* 2011; 43(9): 838–46. doi: 10.1038/ng.909. Erratum in: *Nat Genet.* 2014; 46(9): 1040.
31. Roselló M., Martínez F., Monfort S. et al. Phenotype profiling of patients with intellectual disability and copy number variations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014; 18(5): 558–66. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.04.010.
32. Hu T., Zhang Z., Wang J. et al. Chromosomal Aberrations in Pediatric Patients with Developmental Delay/Intellectual Disability: A Single-Center Clinical Investigation. *Biomed Res Int.* 2019; 1–16. doi: 10.1155/2019/9352581.
33. de Souza L.C., Dos Santos A.P., Sgardioli I.C. et al. Phenotype comparison among individuals with developmental delay/intellectual disability with or without genomic imbalances. *J Intellect Disabil Res.* 2019; 63(11): 1379–1389. doi: 10.1111/jir.12615.
34. Grozeva D., Carss K., Spasic-Boskovic O. et al. Targeted Next-Generation Sequencing Analysis of 1,000 Individuals with Intellectual Disability. *Hum Mutat.* 2015; 36(12): 1197–1204. doi: 10.1002/humu.22901.
35. Han J.Y., Lee I.G. Genetic tests by next-generation sequencing in children with developmental delay and/or intellectual disability. *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63(6): 195–202. doi: 10.3345/kjp.2019.00808.