

# Генетические формы задержки психического развития и умственной отсталости в практике работы медико-генетической консультации Медико-генетического научного центра

Анисимова И.В.

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

Задержка психического развития (ЗПР) и умственная отсталость (УО) являются частыми причинами направления пациентов на медико-генетическое консультирование. Наблюдаемый в последние годы значительный рост числа нозологических форм моногенных и хромосомных болезней среди пациентов с ЗПР или УО медико-генетической консультации Медико-генетического научного центра отражает повышение эффективности диагностики наследственных форм данной патологии.

**Цели исследования:** оценка долей клинически и/или лабораторно подтвержденных хромосомных, моногенных заболеваний и болезней геномного импринтинга, диагностированных у пациентов с ЗПР или УО; определение эффективности разных методов диагностики генетических форм ЗПР и УО; расчет сегрегационной частоты для оценки вклада моногенных форм с аутосомно-рецессивным и X-сцепленным рецессивным типами наследования в недифференцированные ЗПР и УО. Выборка включала 2350 пациентов с ЗПР или УО различных степеней тяжести и пациентов с диагнозом, предполагающим развитие ЗПР или УО по мере взросления, проконсультированных врачами-генетиками консультативного и научно-консультативного отделов Медико-генетического научного центра им. Бочкова в 2006, 2007, 2016 гг. и первой половине 2017 г. В исследуемый период (2006, 2007, 2016 и первая половина 2017 г.) отмечается тенденция к снижению доли хромосомной патологии среди всех пациентов выборки. В группе пациентов с ЗПР или УО с аномалиями хромосом с течением времени отмечается значительный рост доли структурной хромосомной патологии и снижение доли заболеваний, обусловленных изменением числа хромосом. Доля моногенных форм остается практически неизменной в исследуемый период. Внутри данной группы отмечается некоторый рост доли аутосомно-доминантной патологии. Доля пациентов с ЗПР или УО, обусловленных болезнями геномного импринтинга, достоверно различается в исследуемые годы, со временем отмечается тенденция к ее уменьшению. Доля только клинически установленных синдромов без лабораторного подтверждения значительно снижается в исследуемый период. Максимальная диагностическая эффективность среди лабораторных генетических методов показана для микросателлитного анализа, MLPA, хромосомного микроматричного анализа и секвенирования нового поколения.

**Ключевые слова:** задержка психического развития, умственная отсталость, хромосомные заболевания, моногенные болезни, болезни геномного импринтинга, диагностическая эффективность, сегрегационный анализ, хромосомный микроматричный анализ, секвенирование нового поколения.

**Для цитирования:** Анисимова И.В. Генетические формы задержки психического развития и умственной отсталости в практике работы медико-генетической консультации Медико-генетического научного центра. *Медицинская генетика* 2021; 20(7): 45-58.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2021.07.45-58

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России для ФГБНУ «МГНЦ».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 23.06.2021.

## Genetic forms of developmental delay and intellectual disability in the practice of the medical genetic consultation of Research Centre for Medical Genetics

Anisimova I.V.

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

Developmental delay (DD) and intellectual disability (ID) are frequent reasons for referring patients for medical genetic counseling. A significant increase in the number of nosological forms of monogenic and chromosomal diseases among patients with DD or ID in medical genetic consultation of Bochkov Research Centre for Medical Genetics in recent years reflects an increase in its effectiveness in diagnosing this pathology. **Purpose of the research:** 1. To estimate the proportion of clinically and/or laboratory-con-

firmed chromosomal, monogenic, and genomic imprinting disorders diagnosed in patients with DD or ID consulted by geneticists from the consultation and scientific consulting departments of the Bochkov Research Centre for Medical Genetics in 2006, 2007, 2016, and the first half of 2017. 2. Determination of the effectiveness of different diagnostic methods of genetic forms DD and ID. 3. Calculation of segregation frequency to estimate the contribution of monogenic forms with autosomal recessive and X-linked recessive types of inheritance among undifferentiated cases of DD and ID.

The sampling for the analysis included 2350 patients with DD or ID of varying severity, as well as patients with a diagnosis suggesting the development of DD or ID as they mature, consulted by geneticists from the consultation and scientific consulting departments of the Bochkov Research Centre for Medical Genetics in 2006, 2007, 2016, and the first half of 2017. During the research period (2006, 2007, 2016, and the first half of 2017), there was a decreasing trend in the proportion of chromosomal pathology among all patients of the sampling. Within the group of patients with DD or ID with chromosomal pathology, a significant increase in the proportion of structural chromosomal pathology and a decrease in the proportion of diseases caused by changes in the number of chromosomes is noted over time. The proportion of monogenic forms remains practically unchanged during the study period. Within this group, there is some increase in the share of AD pathology. The proportion of patients with DD or ID caused by genomic imprinting disorders varies significantly in the years studied, with a tendency to decrease over time. The proportion of only clinically identified syndromes without laboratory confirmation decreases significantly during the study period. The maximum diagnostic efficiency among laboratory genetic methods has been shown for microsatellite analysis, MLPA, chromosomal microarray analysis (CMA) and next generation sequencing (NGS).

**Keywords:** developmental delay, intellectual disability, chromosomal diseases, monogenic diseases, genomic imprinting disorders, diagnostic efficiency, segregation analysis, chromosomal microarray analysis, next generation sequencing.

**For citation:** Anisimova I.V. Genetic forms of developmental delay and intellectual disability in the practice of the medical genetic consultation of Research Centre for Medical Genetics. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(7): 45-58. (In Russ.).

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2021.07.45-58

**Corresponding author:** Anisimova Inga Vadimovna; **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 for Research Centre for Medical Genetics.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 23.06.2021.

## Введение

ЗПР и УО являются частыми причинами направления пациентов на медико-генетическое консультирование [1]. Информация, полученная на консультации, помогает поставить клинический диагноз в 39–81% случаев и направить пациента на соответствующее исследование [2].

Доля генетических форм ЗПР или УО, по данным разных авторов, составляет 25–50% [3–5]. Woycott отмечает, что доля генетических причин ЗПР и УО достигает 50% только при использовании комплекса различных методов лабораторной диагностики, в противном случае эта доля существенно ниже [4]. В некоторых исследованиях показано, что среди пациентов с легкой степенью ЗПР или УО доля генетических форм значительно ниже (4–15%), чем при умеренной и тяжелой (20–50%) [6, 7].

Среди генетических причин ЗПР и УО выделяют хромосомные, моногенные заболевания и болезни геномного импринтинга. В настоящее время доля хромосомной патологии среди пациентов с ЗПР и УО разных степеней тяжести оценивается в 15–35%. Доля хромосомных заболеваний, определяемых стандартным кариотипированием, составляет 3–15%, FISH-

диагностикой – 3–5%, хромосомным микроматричным анализом (ХМА) – 10–15% среди всех пациентов с ЗПР или УО [6, 8–13].

Количество диагностируемых моногенных форм ЗПР и УО в последние годы резко возросло благодаря внедрению методов секвенирования нового поколения [14]. В настоящее время доля данной группы заболеваний, по данным различных исследований, составляет 28–50%. Моногенные болезни с ЗПР и УО, определяемые биохимическими методами, составляют 0,25–2% среди всех пациентов с ЗПР и УО (наследственные болезни обмена веществ), молекулярно-генетическим анализом отдельных генов – 5–15% (среди них синдром ломкой хромосомы X – 2%, мутации в гене *MeCP2* у девочек – 1,5%) секвенированием нового поколения (NGS) – 20–42% [6, 10, 15–18]. Для сравнения: в исследовании Rauch A. с соавт., проведенном в 2000–2005 гг. в группе из 570 пациентах с ЗПР и УО, доля моногенных форм, подтвержденных молекулярно-генетическим анализом отдельных генов, составляла 5,6% [19].

В популяциях с редкими близкородственными браками доля аутосомно-рецессивных (АР) форм ЗПР

и УО среди всех пациентов с ЗПР и УО составляет 10–24%, среди пациентов с моногенными формами ЗПР или УО – 30–40% [16, 17, 20, 21]. В популяциях с частыми близкородственными браками доля АР форм может достигать 70–80% среди пациентов с моногенными формами ЗПР или УО [22, 23]. Заболевания с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования, в основном выявляемые *de novo*, представляют собой наиболее обширную группу генетических форм ЗПР и УО, их доля достигает 13–55% [6, 22, 24, 25]. Существенные различия в долях пациентов с моногенными заболеваниями с АД типом наследования в опубликованных работах могут быть обусловлены различиями в способах формирования выборок и объеме проведенной лабораторной диагностики. На X-сцепленную патологию приходится 6,5–15% случаев ЗПР и УО [16, 26–28].

Болезни геномного импринтинга объясняют примерно 5% случаев ЗПР и УО. Среди них наиболее часто встречаются синдромы Прадера-Вилли, Энгельмена, Рассела-Сильвера и Бэквита-Видемана [29].

В данной статье будут подробно рассмотрены генетические формы ЗПР и УО: клинически и/или лабораторно подтвержденные хромосомные, моногенные заболевания и болезни геномного импринтинга, диагностированные у пациентов с ЗПР или УО, проконсультированных врачами-генетиками консультативного и научно-консультативного отделов Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова в 2006, 2007, 2016 гг. и первой половине 2017 г. Будут показаны эффективность разных методов диагностики генетических форм ЗПР и УО, число нозологических форм хромосомных, моногенных заболеваний и болезней геномного импринтинга, выявленных в исследуемый период, и произведена оценка сегрегационной частоты среди недифференцированных форм ЗПР и УО.

## Методы

Выборка пациентов для исследования сформирована путем отбора из медико-генетических карт пациентов, проконсультированных врачами-генетиками консультативного и научно-консультативного отделов Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова в 2006, 2007, 2016 гг. и первой половине 2017 г. (14 301 карта). Данный временной промежуток выбран для оценки динамики диагностической эффективности (количество пациентов с выявленной наследственной патологией среди всех проконсультированных пациентов выборки) при появлении таких методов, как ХМА и NGS, которые стали активно внедряться в практику в Российской Федера-

ции в 2014–2015 гг., а также для оценки диагностической эффективности различных методов лабораторных исследований и вклада генетических форм в структуру ЗПР и УО. Под диагностической эффективностью определенных методов исследований в данной работе подразумевается доля пациентов с выявленной генетической патологией среди всех пациентов выборки, направленных на данное исследование.

Критерии включения пациентов в выборку:

- наличие ЗПР или УО различных степеней тяжести;
- диагноз, предполагающий развитие ЗПР и УО по мере взросления.

Число отобранных карт пациентов с ЗПР или УО составило 2321, число пациентов – 2350 (2006 г. – 437, 2007 г. – 383, 2016 г. – 468, первая половина 2017 г. – 1062). Из карт была получена следующая информация: пол, возраст на момент консультации, состоят ли родители в кровном родстве (со слов родителей), наличие и здоровье сибсов, степень ЗПР или УО, данные перинатального анамнеза, наличие пороков и/или аномалий развития, эпилепсии/судорог, проведение генетических анализов и их результат, заключительный диагноз.

Для оценки возможной доли АР и X-сцепленных рецессивных форм ЗПР и УО среди недифференцированных случаев ЗПР и УО использован метод сегрегационного анализа. В анализ включены семьи с известной информацией об отсутствии УО у родителей и наличии сибсов и их ментальном здоровье. Данным критериям соответствовали 1562 семьи за весь исследуемый период. Поскольку родители были здоровы, сделано предположение об АР или X-сцепленном рецессивном типах наследования. В нашем исследовании семьи зарегистрированы по типу единичного отбора, при котором каждая семья регистрируется через единственного пробанда, поэтому при проведении сегрегационного анализа использовался «сибсовый метод» [30, 31]. Сегрегационная частота вычислена по формуле:

$$p = \frac{A - N}{T - N}$$

где  $p$  – сегрегационная частота,  $A$  – число больных,  $N$  – число семей,  $T$  – число всех детей.

Ошибка сегрегационной частоты вычислена по формуле:

$$\sqrt{\frac{p \times q}{T - N}}$$

Статистические расчеты выполнены в программах GraphPad Prism 8.4.3 и Microsoft Excel. Для оценки зна-

чимости различий между фактическими и теоретическими количественными данными выборок применен непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона (в некоторых случаях с поправкой Йейтса) при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ . Для оценки средних значений рассчитано среднее арифметическое с ошибкой среднего.

## Результаты исследования и их обсуждение

### Генетические причины ЗПР и УО

Среди 2350 пациентов с ЗПР или УО были отобраны 773 пациента с генетическими причинами ЗПР или УО (2006 г. — 153 человека, 2007 г. — 130, 2016 г. — 178, 2017 г. — 312), подтвержденными/установленными клинически и/или лабораторными методами диагностики. Доли пациентов с генетическими причинами ЗПР или УО среди всех пациентов выборки достоверно различаются в исследуемый период ( $\chi^2 = 10,06$ ,  $p = 0,018$ ), в среднем доля данной группы составила  $34,09 \pm 1,89\%$  (2006 г. — 35,01%, 2007 г. — 33,94%, 2016 г. — 38,03%, 2017 г. — 29,38%) [32]. Снижение доли генетических причин ЗПР и УО в 2017 г. можно объяснить резко возросшим числом пациентов и неполным объемом проведенной лабораторной диагностики.

Далее рассмотрены группы пациентов с ЗПР или УО с хромосомными, моногенными заболеваниями и болезнями геномного импринтинга: показаны число пациентов каждой группы, их доля в выборке, методы установления диагноза и их диагностическая эффективность, количество нозологических форм в анализируемый период.

### 1. Хромосомная патология

Общее количество пациентов с хромосомной патологией в исследуемый период составило 315 человек (2006 г. — 65 пациентов, 2007 г. — 55, 2016 г. — 86, пер-

вая половина 2017 г. — 109). В среднем, доля пациентов с ЗПР или УО с хромосомной патологией среди всех пациентов выборки составила  $14,47 \pm 1,66\%$ , доли достоверно различаются в исследуемые годы (2006 г. — 14,87%, 2007 г. — 14,36%, 2016 г. — 18,38%, первая половина 2017 г. — 10,26%;  $\chi^2 = 20,11$ ,  $p = 0,0002$ ) [32]. Доли в 2006 и 2007 гг., когда диагностика хромосомной патологии осуществлялась только с использованием клинического, стандартного цитогенетического исследования и FISH-диагностики, сопоставимы с данными, представленными в других исследованиях (15–20%), проведенных с такими же возможностями диагностики [19, 33]. Доли пациентов с ЗПР или УО с хромосомной патологией в 2016 г. и особенно в первой половине 2017 г. ниже долей таких пациентов в опубликованных работах данного периода (20–30%) [10, 11]. Вероятно, это связано с неполным объемом необходимой лабораторной диагностики, особенно с невозможностью провести ХМА, в анализируемой нами группе. В табл. 1 представлены данные о числе и долях пациентов с заболеваниями, обусловленными изменением числа хромосом, и структурной хромосомной патологией в исследуемый период.

Доли каждой группы достоверно различаются в исследуемые годы. В 2016 и 2017 гг. отмечается снижение доли пациентов с заболеваниями, обусловленными изменением числа хромосом, и рост доли пациентов со структурной хромосомной патологией среди всех пациентов с ЗПР или УО с хромосомными заболеваниями. Доля пациентов с заболеваниями, обусловленными изменением числа хромосом, снизилась почти втрое к 2017 году. Это, отчасти, связано со снижением доли пациентов с синдромом Дауна на приемах врачей-генетиков ФГБНУ «МГНЦ» в 2016 и 2017 гг. относительно 2006 и 2007 гг. В табл. 2 представлена информация о количестве пациентов с синдромом Дауна и их доле в группе пациентов с ЗПР или УО с хромо-

Таблица 1

Распределение пациентов с ЗПР или УО с хромосомной патологией

Год	Пациенты с заболеваниями, обусловленными изменением числа хромосом			Пациенты со структурной хромосомной патологией			Общее число пациентов с ЗПР или УО с хромосомной патологией
	Кол-во	Доля в группе, %	Доля в выборке, %	Кол-во	Доля в группе, %	Доля в выборке, %	
2006	39	60,00	8,92	26	40,00	5,95	65
2007	31	56,36	8,09	24	44,64	6,27	55
2016	23	26,74	4,91	63	73,26	13,46	86
2017	33	30,28	3,11	76	69,72	7,16	109

Примечание: Значение  $\chi^2$  для всех анализируемых лет 27,56,  $p < 0,0001$ .

сомной патологией и среди всех пациентов выборки в исследуемые годы.

Доли пациентов с синдромом Дауна достоверно различаются в исследуемые годы как среди пациентов с хромосомной патологией ( $\chi^2 = 16,34$ ,  $p$ -значение = 0,0010), так и среди всех пациентов с ЗПР или УО ( $\chi^2 = 18,19$ ,  $p$ -значение = 0,0004).

По данным ряда авторов синдром Дауна составляет 6–8% среди пациентов с ЗПР или УО [6, 34]. В 2016 и 2017 гг. доля данной группы пациентов ниже доли, представленной в других исследованиях. Такие пациенты стали чаще наблюдаться в региональных медико-генетических консультациях, что, отчасти, связано с появлением раннего пренатального скрининга на анеуплоидии хромосом 21, 13 и 18, который с 2010 г. стал обязательным в Российской Федерации.

В табл. 3 показаны количество и доли пациентов с ЗПР или УО с хромосомной патологией, установленной только клинически, подтвержденной/установленной цитогенетическим, молекулярно-цитогенетическими и молекулярно-генетическими методами в исследуемые годы.

Доли пациентов внутри каждой группы достоверно различаются в исследуемые годы. В 2006 и 2007 го-

дах около 90% хромосомной патологии у пациентов с ЗПР или УО выявлялось при классическом кариотипировании, в то время как в 2016 и в 2017 гг. таких случаев было в среднем  $43,16 \pm 3,63\%$  (39,53% и 46,79% соответственно). В 2016 и 2017 гг. значительная доля хромосомной патологии установлена молекулярно-цитогенетическими методами, в частности ХМА (41,86 и 44,95% в 2016 и 2017 гг.).

Зная количество пациентов с ЗПР или УО, направленных на цитогенетическое, молекулярно-цитогенетические, молекулярно-генетические исследования, можно определить диагностическую эффективность данных методов. На рис. 1 представлена диагностическая эффективность классического кариотипирования, ХМА и совместно микросателлитного анализа и MLPA в исследуемые годы.

Диагностическая эффективность стандартного кариотипирования среди пациентов с ЗПР или УО (рис. 1а) составила в среднем  $18,14 \pm 2,33\%$ . В целом показатели диагностической эффективности сопоставимы с опубликованными в других работах (12–20%) [6, 19].

Среди молекулярно-цитогенетических методов диагностики, используемых для выявления хромосомных

Таблица 2

Распределение пациентов с синдромом Дауна в исследуемые годы

Год	Пациенты с синдромом Дауна			Кол-во пациентов с другой хромосомной патологией	Общее число пациентов с ЗПР или УО с хромосомной патологией
	Кол-во	Доля в группе хромосомной патологии, %	Доля в выборке, %		
2006	33	50,77	7,55	32	65
2007	26	47,27	6,79	29	55
2016	21	24,42	4,49	65	86
2017	32	29,36	3,01	77	109

Таблица 3

Распределение пациентов с ЗПР или УО с хромосомной патологией в 3 группы в зависимости от метода установления/подтверждения диагноза

Год	Только клинический метод		Цитогенетический метод		Молекулярно-цитогенетические методы*		Молекулярно-генетические методы**		Общее число пациентов с ЗПР или УО с хромосомной патологией
	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	
2006	2	3,08	59	90,77	0	0,00	4	6,15	65
2007	1	1,82	49	89,09	0	0,00	5	9,09	55
2016	3	3,49	34	39,53	36	41,86	13	15,12	86
2017	0	0,00	51	46,79	49	44,95	9	8,26	109

Примечание: \*к молекулярно-цитогенетическим методам относятся FISH-диагностика и ХМА.

\*\*к молекулярно-генетическим методам относятся микросателлитный анализ, MLPA, NGS. Значение  $\chi^2$  для всех анализируемых лет 86,34,  $p < 0,0001$ .

форм ЗПР или УО и представленных в нашем исследовании, выделяют FISH-диагностику и ХМА. FISH-диагностика редко используется в качестве первичной у пациентов с ЗПР или УО; она может быть назначена как анализ первой линии при подозрении на определенный синдром делеции/микроделеции или дупликации/микродупликации. FISH является самой эффективной диагностикой синдрома Паллистера-Киллиана, сопровождающегося в большинстве случаев нарушениями интеллекта (мозаичная форма тетрасомии 12p) [35, 36]. Данный молекулярно-цитогенетический метод крайне важен для определения структуры хромосомного дисбаланса после молекулярного кариотипирования [34]. С появлением ХМА появилась возможность выявлять небольшие несбалансированные микроструктурные аномалии хромосом.

Диагностическая эффективность ХМА в 2016 г. и первой половине 2017 г. (рис. 1б) (в 2006 и 2007 гг. данный анализ не проводился) в среднем составила  $30,86 \pm 1,78\%$ . В опубликованных исследованиях диагностическая эффективность ХМА составляет 10–32% [8–13, 38–41]. Достаточно высокая диагностическая эффективность ХМА, полученная в нашем исследовании, может говорить о правильном подходе при отборе пациентов для данного исследования.

Среди молекулярно-генетических исследований, используемых для выявления хромосомных форм ЗПР

или УО и представленных в нашем исследовании, выделяют микросателлитный анализ, мультиплексную лигазно-зависимую зондовую амплификацию (MLPA), и NGS. Диагностическая эффективность микросателлитного анализа и MLPA среди пациентов с ЗПР или УО (рис. 1в) в исследуемые годы в среднем составила  $42,07 \pm 4,81\%$  (от 20,93% до 73,33%,  $\chi^2 = 14,22$ ,  $p$ -значение = 0,0026 – доли достоверно различаются, однако не наблюдается тенденции к росту или снижению с течением времени). Различия обусловлены, вероятно, случайными колебаниями. Микросателлитный анализ и MLPA нередко назначаются пациентам для подтверждения таких заболеваний, сопровождающихся ЗПР или УО, как синдромы Вильямса, Смит-Магенис, Диджорджи и другие [42–44].

Также в исследовании есть 6 пациентов с хромосомной патологией, выявленной методом NGS (2 пациента в 2016 году и 4 – в 2017). Оценить диагностическую эффективность по таким результатам затруднительно, так как пациенты были направлены на данное исследование с целью выявления моногенной патологии, и обнаружение хромосомного дисбаланса было, скорее, случайной находкой.

Диагностическая эффективность вышеописанных методов для выявления разных видов хромосомной патологии может быть разной: для числовых aberrаций и крупных перестроек эффективность стандартного ка-

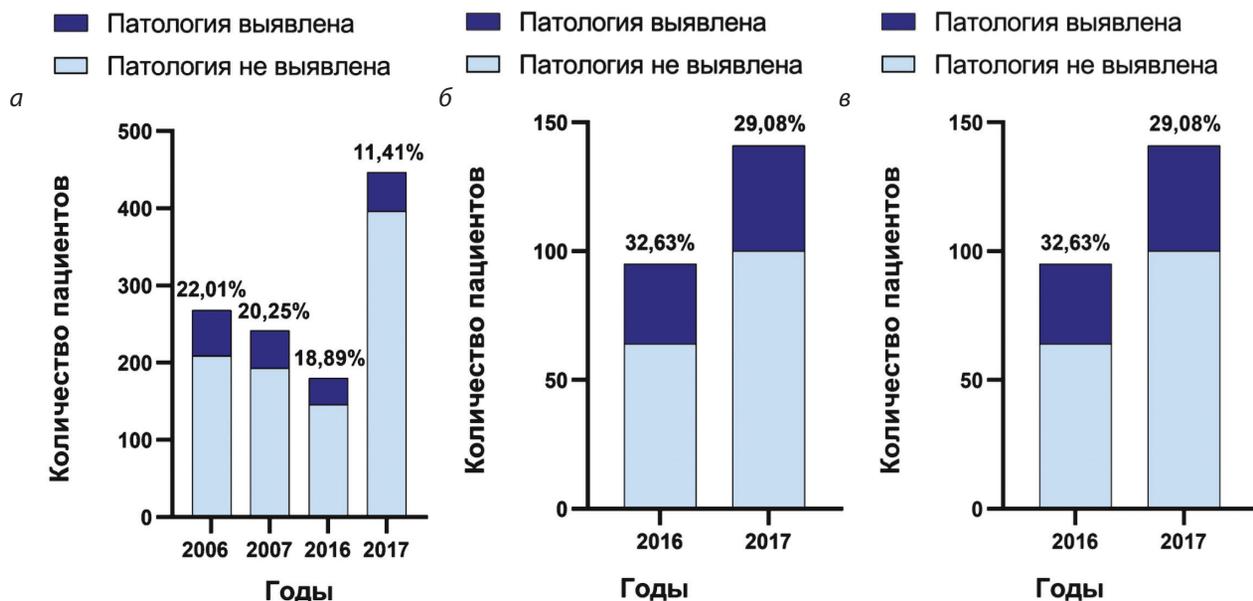


Рис. 1. Диагностическая эффективность классического кариотипирования (а), ХМА (б), совместно микросателлитного анализа и MLPA (в). Отмечаются достоверные различия диагностической эффективности классического кариотипирования ( $\chi^2 = 16,96$ ,  $p = 0,0007$ ) и микросателлитного анализа и MLPA в исследуемые годы ( $\chi^2 = 14,22$ ,  $p = 0,0026$ ). Темно-синим цветом отображено число пациентов с выявленной патологией, голубым – с невыявленной.

риотипирования высока, но для микроструктурных аномалий требуется применение других методов детекции. Микросателлитный анализ и MLPA показали высокую эффективность в диагностике определенных микроструктурных хромосомных синдромов, чаще всего эти синдромы отличаются специфическим узнаваемым фенотипом, что обуславливает высокую эффективность методов. ХМА высокоэффективен в диагностике редких микроструктурных хромосомных аномалий.

По данным настоящего исследования наиболее эффективными, но не универсальными, методами диагностики хромосомной патологии у пациентов с ЗПР или УО являются MLPA и микросателлитный анализ, а также ХМА.

Рассмотрим, как изменялся нозологический спектр заболеваний, обусловленных изменением числа хромосом, и структурной хромосомной патологии в исследуемый период в **табл. 4**.

Доли внутри каждой группы достоверно не различаются в исследуемые годы ( $\chi^2 = 5,511$ ,  $p$ -значение = 0,138), но отмечается значительный рост (в 2,5 раза) нозологических форм структурной хромосомной патологии.

Расширение нозологического спектра хромосомных заболеваний к 2016 и 2017 гг. говорит о росте возможностей лабораторной диагностики и улучшении

качества клинической диагностики. Появление ХМА существенно увеличило число выявляемых нозологических форм группы структурной хромосомной патологии, при этом не повлияв на число нозологических форм группы заболеваний, обусловленных изменением числа хромосом.

## II. Моногенные болезни

Общее количество пациентов с моногенной патологией, установленной клинически и/или подтвержденной/установленной биохимическими и/или молекулярно-генетическими методами диагностики, в исследуемый период составило 404 человека (2006 г. – 72 человека, 2007 г. – 61, 2016 г. – 82, первая половина 2017 г. – 189). Доля пациентов с ЗПР или УО с моногенными болезнями среди всех пациентов с ЗПР или УО, проконсультированных в данный период, составила в среднем  $16,93 \pm 0,44\%$  (2006 г. – 16,48%, 2007 г. – 15,93%, 2016 г. – 17,52%, первая половина 2017 г. – 17,80%;  $\chi^2 = 0,8963$ ,  $p = 0,8263$ ) [32].

Моногенные болезни по типу наследования подразделяются на три группы: АД, АР и Х-сцепленные. В **табл. 5** представлены данные о числе и долях пациентов в группе моногенных болезней и среди всех пациентов с ЗПР или УО выборки.

Таблица 4

**Количество нозологических форм заболеваний, обусловленных изменением числа хромосом, и структурной хромосомной патологии**

Годы	Заболевания, обусловленные изменением числа хромосом		Структурная хромосомная патология		Общее число нозологических форм хромосомных заболеваний
	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	
2006	4	14,81	23	85,19	27
2007	3	11,11	24	88,89	27
2016	2	3,92	49	96,08	51
2017	2	3,28	59	96,72	61

Таблица 5

**Распределение пациентов с ЗПР или УО с моногенными заболеваниями в зависимости от типа наследования**

Год	Тип наследования									Общее количество пациентов с моногенными формами ЗПР и УО
	АД			АР			Х-сцепленный			
	Кол-во	Доля, %	Доля*, %	Кол-во	Доля, %	Доля*, %	Кол-во	Доля, %	Доля*, %	
2006	20	27,78	4,58	34	47,22	7,78	18	25,00	4,12	72
2007	18	29,51	4,70	22	36,06	5,74	21	34,43	5,48	61
2016	24	29,27	5,13	28	34,15	5,98	30	36,58	6,41	82
2017	73	38,62	6,87	45	23,81	4,24	71	37,57	6,68	189

**Примечание:** \*доля среди всех пациентов с ЗПР или УО выборки. Значение  $\chi^2$  среди всех пациентов с моногенными формами ЗПР или УО для всех анализируемых лет 15,04,  $p = 0,02$ .

По данным **табл. 5** можно сделать вывод о том, что доли каждой группы среди всех пациентов с моногенными формами достоверно различаются в исследуемые годы ( $\chi^2 = 15,04, p = 0,02$ ). В группе пациентов с моногенными болезнями отмечается снижение доли АР форм в 2 раза в 2017 г. относительно 2006 г. (с 47,22% до 23,81%).

Доля АД форм среди пациентов с ЗПР или УО, по данным нескольких исследований, составила 13–45% [6, 45–48]. В нашем исследовании доля пациентов с ЗПР или УО с АД патологией составила в среднем  $5,32 \pm 0,53\%$ , что существенно ниже, чем в цитированных работах. Доля АР форм в нашем исследовании составила в среднем  $5,94 \pm 0,73\%$  среди всех пациентов с ЗПР или УО выборки, что ниже представленной в других исследованиях (10–24%) [16, 17, 20, 21]. Более низкие доли АД и АР форм ЗПР и УО среди всех пациентов с ЗПР или УО выборки в нашем исследовании по сравнению с данными других работ могут быть обусловлены другими критериями отбора пациентов на медико-генетическое консультирование и, отчасти, следствием неполного объема необходимой лабораторной диагностики. Доля X-сцепленных форм ЗПР и УО в нашем исследовании составила в среднем  $5,67 \pm 0,58\%$ , что практически соотносится с данными других работ (6,5–15%) [16, 26–28, 46].

В 2006 и 2007 гг. все случаи моногенных болезней среди пациентов с ЗПР или УО были диагностированы клинически и/или биохимически и молекулярно-генетическим анализом отдельных генов. В 2016 и 2017 гг. моногенные болезни у пациентов с ЗПР и УО были выявлены, помимо вышеописанных исследований, методом NGS. В **табл. 6** рассмотрим распределение пациентов с ЗПР или УО с моногенными болезнями в зависимости от метода установления диагноза.

По данным **табл. 6** можно сделать вывод о том, что доли каждой группы достоверно различаются в ис-

следуемые годы ( $\chi^2 = 183,3, p < 0,0001$ ). Доля пациентов с ЗПР или УО с диагнозом, установленным только клиническим методом без подтверждения лабораторной генетической диагностикой, снизилась более чем в 4 раза к 2017 г. (с 52,78% в 2006 г. до 12,17% в первой половине 2017 г.). Это говорит о появлении больших возможностей и доступности лабораторной диагностики. В 2016 и первой половине 2017 г. нет пациентов с наследственными болезнями обмена, кому диагноз был поставлен/установлен без подтверждения молекулярно-генетическим анализом отдельных генов или NGS. В 2016 и 2017 г. доля пациентов с моногенными формами ЗПР или УО, подтвержденными молекулярно-генетическими анализами отдельных генов, увеличилась примерно в 2,5 раза относительно 2006 г. и составила чуть более половины всех случаев моногенных форм ЗПР и УО. Данный рост говорит о значительном развитии молекулярно-генетической диагностики отдельных генов в исследуемый период и зачастую верным установлением клинического диагноза.

Появление метода NGS позволило сделать скачок в диагностике моногенных форм ЗПР и УО. В 2016 г. доля пациентов, диагностированных методом NGS, составила 23,17%, а в первой половине 2017 г. уже 36,51%.

Рассмотрим диагностическую эффективность лабораторных методов исследований для выборки настоящего исследования. На **рис. 2** представлена информация о количестве пациентов с ЗПР или УО, направленных на биохимическую (**2а**), молекулярно-генетическую диагностику отдельных генов (**2б**) и NGS (**2в**) и числе пациентов выборки с выявленной данными методами патологией (диагностическая эффективность) в исследуемые годы.

Диагностическая эффективность биохимических методов (**рис. 2а**) достоверно различается в исследуемые годы ( $\chi^2 = 43,73, p$ -значение  $< 0,0001$ ). Отмечается ее снижение с 15,43% в 2006 до 2,70% в первой

Таблица 6

Распределение пациентов с ЗПР или УО с моногенными болезнями в зависимости от метода установления диагноза

Год	Только клиническая диагностика		Только биохимические методы		Молекулярно-генетический анализ отдельных генов		NGS		Общее число пациентов с ЗПР или УО с моногенными болезнями
	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	
2006	38	52,78	20	27,78	14	19,44	0	0,00	72
2007	35	57,38	11	18,03	15	24,59	0	0,00	61
2016	21	25,61	0	0,00	42	51,22	19	23,17	82
2017	23	12,17	0	0,00	97	51,32	69	36,51	189

**Примечание:** Значение  $\chi^2$  среди всех пациентов с моногенными формами ЗПР или УО для всех анализируемых лет 183,8,  $p < 0,0001$ .

половине 2017 г. Доля пациентов, направленных на биохимическую диагностику, возросла к 2017 г. (2006 – 37,07% (162 человека), 2007 г. – 38,12% (146 человек), 2016 г. – 39,32% (184 человека), первая половина 2017 г. – 59,23% (629 человек)). В других исследованиях диагностическая эффективность биохимических методов составила 0,25–2% [6, 18], что ниже, чем в нашем исследовании в каждый из исследуемых годов. Данные различия, вероятно, можно объяснить более редким назначением биохимической диагностики пациентам с ЗПР или УО в нашем исследовании, в то время как в других работах данный вид диагностики использовался в качестве скринингового практически для всех пациентов с ЗПР или УО. Причиной более частого назначения данного вида исследований может быть расширение возможностей терапии некоторых наследственных болезней обмена веществ, сопровождающихся ЗПР и УО.

Диагностическая эффективность молекулярно-генетических анализов отдельных генов (рис. 2б) также достоверно различается в исследуемые годы ( $\chi^2 = 9,543$ ,  $p$ -значение = 0,0229). В 2016 и первой половине 2017 г. отмечается ее увеличение почти в 2 раза (20,59% и 16,41%) относительно 2006 и 2007 гг. (10,37% и 10,64%), что может быть обусловлено расширением молекулярно-генетической диагностики отдельных генов и улучшением качества клинической диагностики.

Большая диагностическая эффективность молекулярно-генетических анализов отдельных генов в нашей работе относительно других исследований (5–15%) связана, вероятно, с разным подходом к отбору пациентов для данного метода исследований [6, 10, 15, 17]. Сложно, однако, говорить об общей эффективности молекулярно-генетической диагностики отдельных генов в связи с неодинаковой частотой назначения того или иного анализа и их разной диагностической эффективностью. Например, большое число мальчиков с ЗПР или УО направляются на исследование ломкой хромосомы X, даже в отсутствии типичных проявлений синдрома, при этом диагноз подтверждается нечасто, в то время как некоторые заболевания с ЗПР или УО со специфическим фенотипом подтверждаются молекулярно-генетическим анализом отдельных генов в 70–80% случаев.

Диагностическая эффективность метода NGS в нашем исследовании (рис. 2в) составила в среднем  $41,65 \pm 1,22\%$  ( $\chi^2 = 0,088$ ,  $p$ -значение = 0,2969 – достоверных различий нет). Данные значения соответствуют представленным в других исследованиях (20–42%) [6, 10, 15–18]. Стоит отметить, что диагностическая эффективность 42% наблюдалась в исследовании Gillisen, где проводилось полногеномное секвенирование [15]. Среди пациентов нашего исследования проводились такие виды NGS, как таргетные панели, клиническое и полноэкзомное секвенирование.

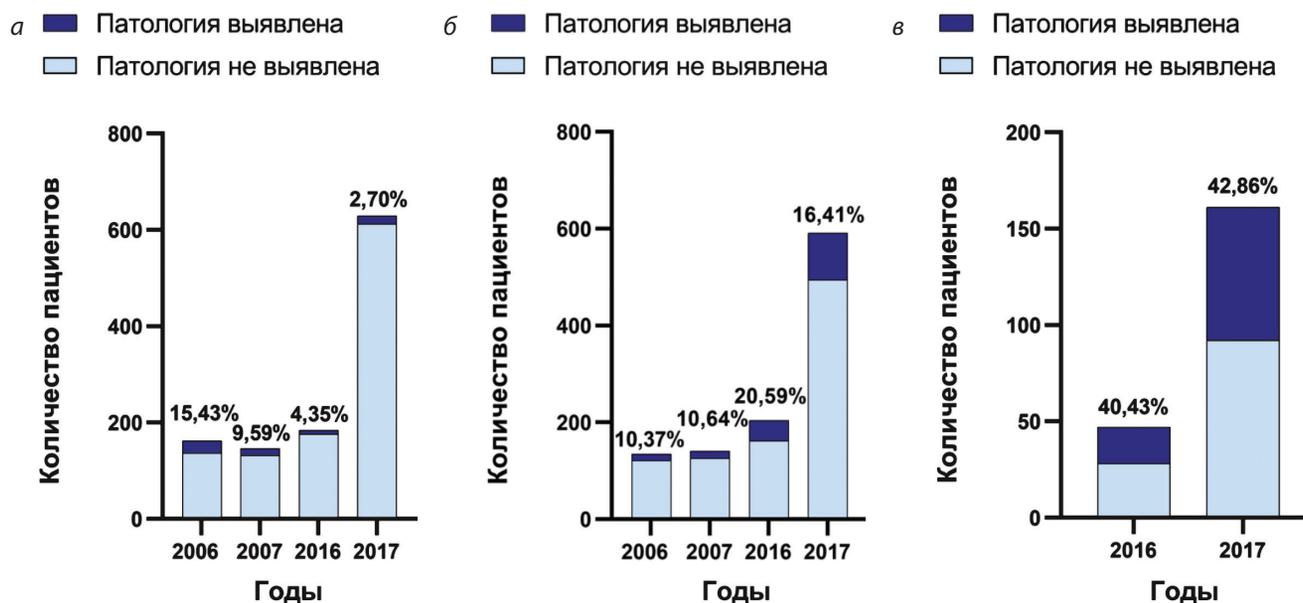


Рис. 2. Диагностическая эффективность биохимической (а), молекулярно-генетической диагностики отдельных генов (б), NGS (в). Отмечаются достоверные различия диагностической эффективности биохимической диагностики ( $\chi^2 = 43,73$ ,  $p < 0,0001$ ), молекулярно-генетического анализа отдельных генов ( $\chi^2 = 9,543$ ,  $p = 0,0229$ ). Темно-синим цветом отображено число пациентов с выявленной патологией, голубым – невыявленной патологией.

Метод NGS показал максимальную эффективность в диагностике моногенных болезней с ЗПР или УО. Наиболее часто он назначается для диагностики недифференцированных форм ЗПР и УО, а также генетически гетерогенных синдромов.

Рассмотрим, как изменялись число и доля нозологических форм моногенных болезней, установленных только клинически без лабораторных генетических анализов, а также подтвержденных/установленных лабораторными методами среди пациентов с ЗПР или УО в исследуемые годы в табл. 7.

Число нозологических форм моногенных болезней среди пациентов с ЗПР или УО увеличилось более, чем в 2 раза в исследуемый период (40 нозологических форм в 2006 г. и 96 в первой половине 2017 г.). Такое явление, вероятно, обусловлено расширением диагностических возможностей лабораторий.

Доли диагнозов, установленных только клинически без подтверждения лабораторной диагностикой, и доли диагнозов, подтвержденных/установленных лабораторной диагностикой, достоверно различаются в исследуемые годы ( $\chi^2 = 58,40$ ,  $p$ -значение  $< 0,0001$ ). Наблюдается значительный рост числа нозологических форм, подтвержденных/установленных лабораторными методами. Это может быть связано как с улучшением качества клинической диагностики, так и разработкой молекулярно-генетических анализов отдельных генов для большего числа синдромов, сопровождающихся ЗПР или УО, и появлением метода NGS.

### III. Болезни геномного импринтинга

В настоящее время у человека идентифицировано около 100 импринтированных генов [49]. К известным в настоящее время болезням геномного импринтинга, которые могут сопровождаться

ЗПР и УО, относятся синдромы Прадера–Вилли, Энжельмена, Беквита–Видемана (низкая вероятность ЗПР или УО), Рассела–Сильвера, Кагами–Огата [50–52]. Общее количество пациентов с болезнями геномного импринтинга, диагностированными только клинически или с лабораторным подтверждением, в исследуемый период составило 54 человека (2006 г. — 16 человек, 2007 г. — 14, 2016 г. — 10, первая половина 2017 г. — 14). В среднем доля данной группы в выборке составила  $2,69 \pm 0,58\%$  (2006 г. — 3,66%, 2007 г. — 3,65%, 2016 г. — 2,14%, первая половина 2017 г. — 1,32%;  $\chi^2 = 11,36$ ,  $p = 0,01$ ). Доля данной группы заболеваний несколько ниже доли, опубликованной в других работах (около 5%), что может быть связано с разным способом формирования выборки [29]. В нашем исследовании большую часть данной группы составляют пациенты с синдромами Прадера-Вилли и Энжельмена (48 человек). Малое число пациентов с синдромами Рассела–Сильвера (6 человек) в нашей выборке связано с редкой встречаемостью ЗПР и УО у таких пациентов [53]. Количество нозологических форм болезней геномного импринтинга остается практически неизменным в исследуемый период (2 в 2006 и 2007 гг. и 3 в 2016 г. и первой половине 2017 г.). Практически все заболевания данной группы подтверждены микросателлитным анализом и лишь в 2 случаях диагноз подтвержден ХМА. Диагностическая эффективность микросателлитного анализа (рис. 3) в диагностике болезней геномного импринтинга в среднем составила  $21,09 \pm 3,46\%$  ( $\chi^2 = 4,987$ ,  $p = 0,1728$ ). Меньшая диагностическая эффективность в первой половине 2017 г. (12,96%) связана, вероятно, с более частым направлением на данный вид диагностики пациентов даже с минимальными признаками рассматриваемых болезней.

Таблица 7

**Количество и доля нозологических форм моногенных болезней, установленных только клинически без лабораторных генетических анализов, а также подтвержденных/установленных лабораторными методами среди пациентов с ЗПР или УО в исследуемые годы**

Годы	Установленные только клинически*		Подтвержденные/установленные лабораторными методами		Общее число нозологических форм моногенных болезней
	Кол-во	Доля	Кол-во	Доля	
2006	22	55,00	18	45,00	40
2007	22	62,86	13	37,14	35
2016	10	19,61	41	80,39	51
2017	7	7,29	89	92,71	96

\*моногенные заболевания, установленные только клинически без подтверждения лабораторными генетическими методами.

**Примечание:** Значение  $\chi^2$  среди пациентов с ЗПР или УО с моногенными болезнями для всех анализируемых лет 58,40,  $p$ -значение  $< 0,0001$ .

Доли генетических причин ЗПР и УО в 10-летний исследуемый период достоверно различаются. В среднем доля составила  $34,09 \pm 1,89\%$ . В 2017 г., несмотря на расширение возможностей лабораторной диагностики, доля минимальна (29,38%). Некоторое снижение доли данной группы связано с недостаточным объемом проведенной лабораторной диагностики, резко возросшим числом пациентов, частой необходимостью проведения высокоразрешающих дорогостоящих методов анализа генома (ХМА, NGS) в 2017 г. При этом в 2017 г. общее число пациентов с генетическими формами ЗПР или УО самое высокое относительно предыдущих лет (2006 г. – 153 пациента, 2007 г. – 130, 2016 г. – 178, первая половина 2017 г. – 312). Число нозологических форм генетически обусловленных ЗПР и УО выросло в 2,3 раза к 2017 г. (2006 г. – 69 нозологических форм, 2007 г. – 64, 2016 г. – 105, первая половина 2017 г. – 160) [32].

Появление ХМА и NGS позволило выявлять редкие наследственные заболевания, существенно расширило список нозологических форм хромосомных и моногенных болезней, однако они не внесли большого вклада в общую долю генетических причин ЗПР и УО. Возможно, при большем объеме выполненных анализов, ХМА и NGS оказали бы влияние на долю генетических причин ЗПР и УО.

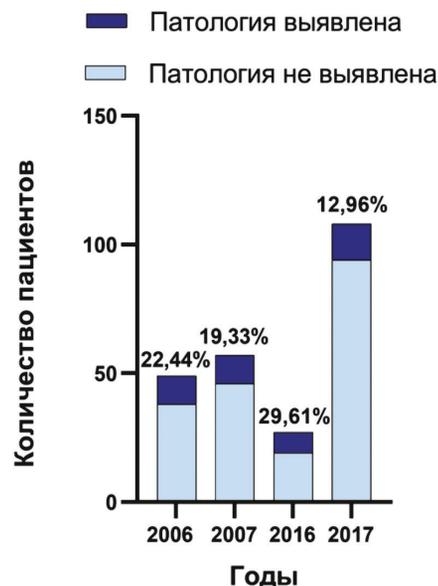
#### Оценка возможной доли

#### АР и X-сцепленных рецессивных форм среди недифференцированных случаев ЗПР и УО

Распределение семей по размеру sibства, числу больных, здоровых и общему количеству sibсов представлено в табл. 8.

Оценка сегрегационной частоты составила  $0,091 \pm 0,11$ . При 95%-ном доверительном интервале

сегрегационная частота может находиться в диапазоне от 0,0714 до 0,1106. Полученная цифра говорит о том, что вероятность повторного рождения ребенка с таким же заболеванием, сопровождающимся ЗПР или УО, в данной выборке семей составляет примерно 9,1%. Данная вероятность ниже ожидаемой 0,25 при предположении об АР и X-сцепленном рецессивном типе наследования. Проведенный анализ не позво-



**Рис. 3.** Диагностическая эффективность микросателлитного анализа в диагностике болезней геномного импринтинга с ЗПР или УО. Диагностическая эффективность микросателлитного анализа в диагностике болезней геномного импринтинга с ЗПР или УО достоверно не различается в исследуемые годы ( $\chi^2 = 4,987, p = 0,1728$ ). Темно-синим цветом отображено число пациентов с выявленной патологией, голубым – с невыявленной.

Таблица 8

**Распределение семей по размеру sibства, числу больных, здоровых и общему количеству sibсов**

Тип брака	Размер sibства	Число семей	Число семей с кол-вом больных в семье		Число детей в семье		
			1	2	больных	здоровых	всего
N×N*	1	972	972	0	972	0	972
	2	490	432	58	548	432	980
	3	78	74	4	82	152	234
	4	17	14	3	20	48	68
	5	3	2	1	4	11	15
	9	2	2	0	2	16	18
	Всего	1562	1496	66	1628	659	2287

**Примечание:** \*N – норма, указывает на то, что родители здоровы

ляет исключить, что доля семей с АР и Х-сцепленным рецессивным типом наследования в семьях с недифференцированными формами ЗПР или УО может быть заметной, а также говорит о значительной примеси спорадических и мультифакториальных случаев и существовании резерва для точной генетической диагностики в работе медико-генетической консультации.

## Литература

- Hu H., Kahrizi K., Musante L. et al. Genetics of intellectual disability in consanguineous families. *Mol Psychiatry*. 2019; 24 (7): 1027–1039. DOI: 10.1038/s41380-017-0012-2.
- Hudgins L., Toriello H. V., Enns G.M. et al. Signs and symptoms of genetic conditions: a handbook. Oxford University Press. 2014. — 540 p.
- Harripaul R., Vasli N., Mikhailov A. et al. Mapping autosomal recessive intellectual disability: combined microarray and exome sequencing identifies 26 novel candidate genes in 192 consanguineous families. *Mol Psychiatry*. 2018; 23(4): 973–984. DOI: 10.1038/mp.2017.60.
- Boycott K.M., Rath A., Chong J.X. et al. International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *Am J Hum Genet*. 2017; 100(5):695–705. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.04.003.
- Chiurazzi P., Kiani A.K., Miertus J. et al. Genetic analysis of intellectual disability and autism. *Acta Biomed*. 2020; 91(13–S): e2020003. DOI: 10.23750/abm.v91i13-S.10684.
- Puri R.D., Tuteja M., Verma I.C. Genetic approach to diagnosis of intellectual disability [published correction appears in Indian J Pediatr. 2017; 84(3): 256]. *Indian J Pediatr*. 2016; 83(10): 1141–1149. DOI: 10.1007/s12098-016-2205-0.
- Heuvelman H., Abel K., Wicks S. et al. Gestational age at birth and risk of intellectual disability without a common genetic cause. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33(7): 667–678. DOI: 10.1007/s10654-017-0340-1.
- Бочков Н.П., Гинтер Е.К., Пузырев В.П. Наследственные болезни: национальное руководство. Изд-во: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 936 с.
- 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.
- Bass N., Skuse D. Genetic testing in children and adolescents with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry*. 2018; 31(6): 490–495. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000456.
- 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; 9352581. DOI: 10.1155/2019/9352581.
- Ilyas M., Mir A., Efthymiou S. et al. The genetics of intellectual disability: advancing technology and gene editing. *F1000Res*. 2020; (9): 22. DOI: 10.12688/f1000research.16315.1.
- Yokoi T., Enomoto Y., Tsurusaki Y. et al. An efficient genetic test flow for multiple congenital anomalies and intellectual disability. *Pediatr Int*. 2020; 62(5): 556–561. DOI: 10.1111/ped.14159.
- Anazi S., Maddirevula S., Salpietro V. et al. Expanding the genetic heterogeneity of intellectual disability. *Hum Genet*. 2017; 136(11–12): 1419–1429. DOI: 10.1007/s00439-017-1843-2.
- Gilissen C., Hehir-Kwa J.Y., Thung D.T. et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. 2014. — 511(7509): 344–347. — DOI: 10.1038/nature13394.
- Harripaul R., Noor A., Ayub M. et al. The use of next-generation sequencing for research and diagnostics for intellectual disability. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7(3): a026864. DOI: 10.1101/cshperspect.a026864.
- Jamra R. Genetics of autosomal recessive intellectual disability. *Med Genet*. 2018; 30(3): 323–327. DOI: 10.1007/s11825-018-0209-z.
- Vallance H., Sinclair G., Rakic B. et al. Diagnostic yield from routine metabolic screening tests in evaluation of global developmental delay and intellectual disability. *J Paediatr Child Health*. 2020; pxa112. DOI: org/10.1093/pch/pxaa112.
- Rauch A., Hoyer J., Guth S. et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet Part A* 2006; 140: 2063–2074. DOI: 10.1002/ajmg.a.31416.
- Musante L., Ropers H.H. Genetics of recessive cognitive disorders. *Trends Genet* 2014; 30: 32–39. DOI: 10.1016/j.tig.2013.09.008.
- Harripaul R., Vasli N., Mikhailov A. et al. Mapping autosomal recessive intellectual disability: combined microarray and exome sequencing identifies 26 novel candidate genes in 192 consanguineous families. *Mol Psychiatry*. 2018; 23(4): 973–984.
- Anazi S., Maddirevula S., Faqih E. et al. Clinical genomics expands the morbid genome of intellectual disability and offers a high diagnostic yield. *Mol Psychiatry*. 2017; 22(4): 615–624. DOI: 10.1038/mp.2016.113.
- Monies D., Abouelhoda M., AlSayed M. et al. The landscape of genetic diseases in Saudi Arabia based on the first 1000 diagnostic panels and exomes. *Hum Genet*. 2017; 136(8): 921–939. DOI: 10.1007/s00439-017-1821-8.
- Hamdan F.F., Srour M., Capo-Chichi J.M. et al. De novo mutations in moderate or severe intellectual disability. *PLoS Genet*. 2014; 10(10): e1004772. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004772.
- Fitzgerald T.W., Gerety S.S., Jones W.D. et al. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature*. 2015; (519): 223–228. DOI: 10.1038/nature14135.
- Воинова В. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. и соавт. Алгоритм диагностики Х-сцепленных форм умственной отсталости у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(5): 34–41. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–34–41.
- Peng J.P., Liu F., Xie H. et al. The pathogenicity of genomic/genetic variant of X-chromosomal genes in males with intellectual disability. *Yi Chuan*. 2017; 39(6): 455–468. DOI: 10.16288/j.ycz.16-407.
- 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.
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Korostelev S.A. et al. Long contiguous stretches of homozygosity spanning shortly the imprinted loci are associated with intellectual disability, autism and/or epilepsy. *Mol Cytogenet*. 2015; (8): 77. DOI: 10.1186/s13039-015-0182-z.
- Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.L. The genetics of human populations. Freeman W.H. San Francisco. 1971 — 860 p.
- Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: в 3-х т. Том 3. Москва: Мир. 1990 — 366 с.
- 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.
- Tzschach A., Ropers H.H. Genetics of mental retardation. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(20): A1400–1405.
- Michelson D.J., Shevell M.I., Sherr E.H. et al. Evidence report: genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2011; (77): 1629–1635. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182345896.
- Karaman B., Kayserili H., Ghanbari A. et al. Pallister-Killian syndrome: clinical, cytogenetic and molecular findings in 15 cases. *Mol Cytogenet*. 2018; (11): 45. DOI: 10.1186/s13039-018-0395-z.
- Анисимова И.В. Генетика умственной отсталости. *Медицинская генетика* 2021; 20(2): 3–20. DOI: 10.25557/2073-7998.2021.02.3-20.

37. Шилова Н.В., Миньженкова М.Е. Интерпретация клинически значимых вариаций числа копий ДНК. *Медицинская генетика* 2018; 17(10): 15–19. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.10.15-19.
38. Lay-Son G., Espinoza K., Vial C. et al. Chromosomal microarrays testing in children with developmental disabilities and congenital anomalies. *J. Pediatr (Rio J)*. 2015; (91): 189–195. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.07.003.
39. Ho K.S., Wassman E.R., Baxter A.L. et al. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders using an ultra-high resolution chromosomal microarray optimized for neurodevelopmental disorders. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(12): 2070. DOI: 10.3390/ijms17122070.
40. Fan Y., Wu Y., Wang L. et al. Chromosomal microarray analysis in developmental delay and intellectual disability with comorbid conditions. *BMC Medical Genomics*. 2018; (11): 49. DOI: 10.1186/s12920-018-0368-4.
41. de Souza L.C., Dos Santos A.P., Sgardoli 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.
42. Sbruzzi I.C., Pereira A.C., Vasconcelos B. et al. Williams-Beuren syndrome: diagnosis by polymorphic markers. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010; 14(2): 209–214. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0120.
43. Dutra R.L., Pieri Pde C., Teixeira A.C. et al. Detection of deletions at 7q11.23 in Williams-Beuren syndrome by polymorphic markers. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(6): 959–64. DOI: 10.1590/s1807-59322011000600007.
44. Seo G.H., Kim J.H., Cho J.H. et al. Identification of 1p36 deletion syndrome in patients with facial dysmorphism and developmental delay. *Korean J Pediatr*. 2016; 59(1): 16–23. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.1.16.
45. Schuurs-Hoeijmakers J.H., Vulto-van Silfhout A.T., Vissers L.E. et al. Identification of pathogenic gene variants in small families with intellectually disabled siblings by exome sequencing. *J Med Genet*. 2013; 50(12): 802–811. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101644.
46. Kvarnung M., Nordgren A. Intellectual disability & rare disorders: a diagnostic challenge. *Adv Exp Med Biol*. 2017; (1031): 39–54. DOI: 10.1007/978-3-319-67144-4\_3.
47. Wiczorek D. Autosomal dominant intellectual disability. *Med Genet*. 2018; 30(3): 318–322. DOI: 10.1007/s11825-018-0206-2.
48. Mir Y.R., Kuchay R.A.H. Advances in identification of genes involved in autosomal recessive intellectual disability: a brief review. *J Med Genet*. 2019; 56(9): 567–573. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105821.
49. Monk D., Mackay D. J. G., Eggermann T. et al. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet*. 2019; 20(4): 235–248. DOI: 10.1038/s41576-018-0092-0.
50. Öunap K. Silver-Russell syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome: opposite phenotypes with heterogeneous molecular etiology. *Mol Syndromol*. 2016; 7(3): 110–121. DOI: 10.1159/000447413.
51. Семенова Н.А., Анисимова И.В., Володин И. В. и соавт. Делеция импринтированного региона 14q32.2 у пациента с синдромом Кагами-Огата. *Медицинская генетика*, 2018; 17(11): 43–47. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.11.43-47.
52. Wang T.S., Tsai W.H., Tsai L.P. et al. Clinical characteristics and epilepsy in genomic imprinting disorders: Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019; 32(2): 137–144. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj\_103\_19.
53. Spiteri B.S., Stafrace Y., Calleja-Agius J. Silver-Russell syndrome: a review. *Neonatal Netw*. 2017; 36(4): 206–212. DOI: 10.1891/0730-0832.36.4.206.

## References

1. Hu H., Kahrizi K., Musante L. et al. Genetics of intellectual disability in consanguineous families. *Mol Psychiatry*. 2019; 24 (7): 1027–1039. DOI: 10.1038/s41380-017-0012-2.
2. Hudgins L., Toriello H. V., Enns G.M. et al. Signs and symptoms of genetic conditions: a handbook. Oxford University Press. 2014. — 540 p.
3. Harripaul R., Vasli N., Mikhailov A. et al. Mapping autosomal recessive intellectual disability: combined microarray and exome sequencing identifies 26 novel candidate genes in 192 consanguineous families. *Mol Psychiatry*. 2018; 23(4): 973–984. DOI: 10.1038/mp.2017.60.
4. Boycott K.M., Rath A., Chong J.X. et al. International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *Am J Hum Genet*. 2017; 100(5):695–705. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.04.003.
5. Chiurazzi P., Kiani A.K., Miertus J. et al. Genetic analysis of intellectual disability and autism. *Acta Biomed*. 2020; 91(13–S): e2020003. DOI: 10.23750/abm.v91i13-S.10684.
6. Puri R.D., Tuteja M., Verma I.C. Genetic approach to diagnosis of intellectual disability [published correction appears in *Indian J Pediatr*. 2017; 84(3): 256]. *Indian J Pediatr*. 2016; 83(10): 1141–1149. DOI: 10.1007/s12098-016-2205-0.
7. Heuvelman H., Abel K., Wicks S. et al. Gestational age at birth and risk of intellectual disability without a common genetic cause. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33(7): 667–678. DOI: 10.1007/s10654-017-0340-1.
8. Nasledstvennyye 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.).
9. 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.
10. Bass N., Skuse D. Genetic testing in children and adolescents with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry*. 2018; 31(6): 490-495. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000456.
11. 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; 9352581. DOI: 10.1155/2019/9352581.
12. Ilyas M., Mir A., Efthymiou S. et al. The genetics of intellectual disability: advancing technology and gene editing. *F1000Res*. 2020; (9): 22. DOI: 10.12688/f1000research.16315.1.
13. Yokoi T., Enomoto Y., Tsurusaki Y. et al. An efficient genetic test flow for multiple congenital anomalies and intellectual disability. *Pediatr Int*. 2020;62(5): 556–561. DOI: 10.1111/ped.14159.
14. Anazi S., Maddirevula S., Salpietro V. et al. Expanding the genetic heterogeneity of intellectual disability. *Hum Genet*. 2017; 136(11-12): 1419–1429. DOI: 10.1007/s00439-017-1843-2.
15. Gilissen C., Hehir-Kwa J.Y., Thung D.T. et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. 2014. — 511(7509): 344–347. — DOI: 10.1038/nature13394.
16. Harripaul R., Noor A., Ayub M. et al. The use of next-generation sequencing for research and diagnostics for intellectual disability. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7(3): a026864. DOI: 10.1101/cshperspect.a026864.
17. Jamra R. Genetics of autosomal recessive intellectual disability. *Med Genet*. 2018; 30(3): 323–327. DOI: 10.1007/s11825-018-0209-z.
18. Vallance H., Sinclair G., Rakic B. et al. Diagnostic yield from routine metabolic screening tests in evaluation of global developmental delay and intellectual disability. *J. Paediatr. Child Health*. 2020; pxa112. DOI: org/10.1093/pch/pxa112.
19. Rauch A., Hoyer J., Guth S. et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or

- mental retardation. *Am J Med Genet Part A* 2006; 140: 2063–2074. DOI: 10.1002/ajmg.a.31416.
20. Musante L., Ropers H.H. Genetics of recessive cognitive disorders. *Trends Genet* 2014; 30: 32–39. DOI: 10.1016/j.tig.2013.09.008.
  21. Harripaul R., Vasli N., Mikhailov A. et al. Mapping autosomal recessive intellectual disability: combined microarray and exome sequencing identifies 26 novel candidate genes in 192 consanguineous families. *Mol Psychiatry*. 2018; 23(4): 973–984.
  22. Anazi S., Maddirevula S., Faqeh E. et al. Clinical genomics expands the morbid genome of intellectual disability and offers a high diagnostic yield. *Mol Psychiatry*. 2017; 22(4): 615–624. DOI: 10.1038/mp.2016.113.
  23. Monies D., Abouelhoda M., AlSayed M. et al. The landscape of genetic diseases in Saudi Arabia based on the first 1000 diagnostic panels and exomes. *Hum Genet*. 2017; 136(8): 921–939. DOI: 10.1007/s00439-017-1821-8.
  24. Hamdan F.F., Srouf M., Capo-Chichi J.M. et al. De novo mutations in moderate or severe intellectual disability. *PLoS Genet*. 2014; 10(10): e1004772. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004772.
  25. Fitzgerald T.W., Gerety S.S., Jones W.D. et al. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature*. 2015; (519): 223–228. DOI: 10.1038/nature14135.
  26. Voinova V., Vorsanova S., Yurov Yu., et al. Algoritm diagnostiki X-stseplennykh form umstvennoy otstalosti u detey [An algorithm for the diagnosis of X-linked intellectual disability in children]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics] 2016; 61(5):34-41. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-34-41.
  27. Peng J.P., Liu F., Xie H. et al. The pathogenicity of genomic/genetic variant of X-chromosomal genes in males with intellectual disability. *Yi Chuan*. 2017; 39(6): 455–468. DOI: 10.16288/j.ycz.16-407.
  28. 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.
  29. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Korostelev S.A. et al. Long contiguous stretches of homozygosity spanning shortly the imprinted loci are associated with intellectual disability, autism and/or epilepsy. *Mol Cytogenet*. 2015; (8): 77. DOI: 10.1186/s13039-015-0182-z.
  30. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.L. The genetics of human populations. Freeman W.H. San Francisco. 1971 – 860 p.
  31. Vogel F., Motulsky A.G. *Genetika cheloveka: problemy i podkhody* [Human Genetics. Problems and Approaches]. Moscow: Mir, 1990. –V.3 – 366 c. (In Russ.)
  32. Anisimova I.V. Analiz struktury zaderzhki psikhicheskogo razvitiya i umstvennoy otstalosti sredi patsiyentov Mediko-geneticheskogo nauchnogo tsentra [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 Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.15-25.
  33. Tzschach A., Ropers H.H. Genetics of mental retardation. *Dtsch Archztebl* 2007; 104(20): A1400–1405.
  34. Michelson D.J., Shevell M.I., Sherr E.H. et al. Evidence report: genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2011; (77): 1629–1635. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182345896.
  35. Karaman B., Kayserili H., Ghanbari A. et al. Pallister-Killian syndrome: clinical, cytogenetic and molecular findings in 15 cases. *Mol Cytogenet*. 2018; (11): 45. DOI: 10.1186/s13039-018-0395-z.
  36. Anisimova I.V. *Genetika umstvennoy otstalosti* [Genetics of mental retardation]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2021;20(2):3-20. (In Russ.) DOI: 10.25557/2073-7998.2021.02.3-20.
  37. Shilova N.V., Minzhenkova M.E. Interpretatsiya klinicheskikh znachimyykh variatsiy chisla kopiy DNK [Interpretation of pathogenic copy number variations]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2018;17(10):15-19. (In Russ.) DOI: 10.25557/2073-7998.2018.10.15-19.
  38. Lay-Son G., Espinoza K., Vial C. et al. Chromosomal microarrays testing in children with developmental disabilities and congenital anomalies. *J. Pediatr (Rio J)*. 2015; (91): 189–195. DOI: 10.1016/j.jped.2014.07.003.
  39. Ho K.S., Wassman E.R., Baxter A.L. et al. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders using an ultra-high resolution chromosomal microarray optimized for neurodevelopmental disorders. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(12): 2070. DOI: 10.3390/ijms17122070.
  40. Fan Y., Wu Y., Wang L. et al. Chromosomal microarray analysis in developmental delay and intellectual disability with comorbid conditions. *BMC Medical Genomics*. 2018; (11): 49. DOI: 10.1186/s12920-018-0368-4.
  41. de Souza L.C., Dos Santos A.P., Sgardiolli 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.
  42. Sbruzzi I.C., Pereira A.C., Vasconcelos B. et al. Williams-Beuren syndrome: diagnosis by polymorphic markers. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010; 14(2): 209–214. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0120.
  43. Dutra R.L., Pieri Pde C., Teixeira A.C. et al. Detection of deletions at 7q11.23 in Williams-Beuren syndrome by polymorphic markers. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(6): 959–64. DOI: 10.1590/s1807-59322011000600007.
  44. Seo G.H., Kim J.H., Cho J.H. et al. Identification of 1p36 deletion syndrome in patients with facial dysmorphism and developmental delay. *Korean J Pediatr*. 2016; 59(1): 16–23. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.1.16.
  45. Schuurs-Hoeijmakers J.H., Vulto-van Silfhout A.T., Vissers L.E. et al. Identification of pathogenic gene variants in small families with intellectually disabled siblings by exome sequencing. *J Med Genet*. 2013; 50(12): 802–811. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101644.
  46. Kvarnung M., Nordgren A. Intellectual disability & rare disorders: a diagnostic challenge. *Adv Exp Med Biol*. 2017; (1031): 39–54. DOI: 10.1007/978-3-319-67144-4\_3.
  47. Wiczorek D. Autosomal dominant intellectual disability. *Med Genet*. 2018; 30(3): 318–322. DOI: 10.1007/s11825-018-0206-2.
  48. Mir Y.R., Kuchay R.A.H. Advances in identification of genes involved in autosomal recessive intellectual disability: a brief review. *J Med Genet*. 2019; 56(9): 567–573. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105821.
  49. Monk D., Mackay D. J. G., Eggermann T. et al. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet*. 2019; 20(4): 235–248. DOI: 10.1038/s41576-018-0092-0.
  50. Öunap K. Silver-Russell syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome: opposite phenotypes with heterogeneous molecular etiology. *Mol Syndromol*. 2016; 7(3): 110–121. DOI: 10.1159/000447413.
  51. Semenova N.A., Anisimova I.V., Volodin I.V., Stupina A.V., Abdraisova A.T., Tsokova I.B., Basharin S.A. Deletsiya imprintirovannogo regiona 14q32.2 u patsiyenta s sindrom Kagami-Ogata [Novel deletion imprinting region 14q32.2 in a patient with Kagami-Ogata syndrome]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2018;17(11):43-47. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2018.11.43-47.
  52. Wang T.S., Tsai W.H., Tsai L.P. et al. Clinical characteristics and epilepsy in genomic imprinting disorders: Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019; 32(2): 137–144. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj\_103\_19.
  53. Spiteri B.S., Stafrace Y., Calleja-Agius J. Silver-Russell syndrome: a review. *Neonatal Netw*. 2017; 36(4): 206–212. DOI: 10.1891/0730-0832.36.4.206.