

На правах рукописи

Анисимова Инга Вадимовна

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКО-
ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**

Специальность 1.5.7. – Генетика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Научный руководитель:

Гинтер Евгений Константинович,
Академик РАН, профессор, доктор биологических наук

Официальные оппоненты:

Асанов Алий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра медицинской генетики, профессор

Полоников Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, директор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в __ часов на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 24.1.168.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» по адресу: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1 и на сайте www.med-gen.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
24.1.168.01 по защите диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени доктора наук,
доктор медицинских наук, профессор

Зинченко Рена Абульфазовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Высокая распространенность нарушений интеллектуального развития (НИР) в популяции и значительная доля неизвестного в вопросах этиологии, диагностики и лечения привлекает внимание исследователей к данной патологии. К данным нарушениям относятся такие диагнозы как «задержка психического развития» и «умственная отсталость», которые в силу отрицательных коннотаций используются все реже. Распространенность умственной отсталости в популяции, по оценкам разных исследований, составляет 1 – 3% (Karam S.M. et al., 2015; Vissers L.E.L.M. et al., 2016). По данным Всемирной организации здравоохранения в развивающихся странах цифра может достигать 4,8% (Murthy R.S. et al., 2001). Распространенность задержки психического развития составляет 8 – 10% (Емелина Д.А. и соавт., 2018). НИР являются частыми направительными диагнозами у пациентов врачей-генетиков медико-генетических консультаций как в России, так и в других странах (Murphy C. et al., 2016; Blesson A. et al., 2020; Clarke A., 2020).

Диагностическая эффективность медико-генетического консультирования (МГК) означает долю пациентов с установленным этиологическим диагнозом. Диагностическая эффективность МГК среди пациентов с НИР складывается из результативности клинического этапа, включающего осмотр пациента, сбор анамнеза, назначение дополнительных исследований, и эффективности назначенных методов генетической лабораторной диагностики. Для повышения эффективности первого этапа необходимы постоянное развитие и совершенствование знаний врача, накопление опыта; в помощь врачу-генетику существует такой инструмент как базы данных, помогающие в некоторых случаях разобраться с диагнозом. Эффективность диагностического этапа напрямую зависит от правильности назначения исследования, а также возможностей и точности каждого метода диагностики.

НИР могут быть вызваны наследственными или ненаследственными причинами, а также их совместным влиянием (Daily D.K. et al., 2000). Доля генетических форм у пациентов с НИР, по данным разных авторов, составляет 25 – 50% (Puri R.D. et al., 2016; Boycott K.M. et al., 2017; Harripaul R. et al., 2018; Chiurazzi P. et al., 2020). Отмечается, что доля генетических форм НИР достигает 50% только при использовании комплекса различных методов лабораторной диагностики, в противном случае эта доля существенно ниже (Boycott K.M. et al., 2017). Влияние факторов окружающей среды может объяснять около 15% случаев НИР (Miclea D. et al., 2015). Развитие существующих и появление новых методов генетической диагностики дало возможность определить этиологию части ранее недифференцированных форм НИР, привело к открытию новых синдромов. В исследовании, проведенном почти 20 лет назад, недифференцированные формы НИР составляли 80% (Stevenson R.E. et al., 2003). По данным последних исследований доля НИР с неясной этиологией заметно снизилась, хотя остается все еще достаточно высокой, и составляет

около 50% (Lopez-Pison J. et al., 2014; Пугас М. et al., 2020). Поэтому повышение диагностической эффективности МГК среди пациентов с НИР является важной и актуальной задачей.

Оценка диагностической эффективности МГК и ее динамики с течением времени среди пациентов с НИР, проконсультированных врачом-генетиком, позволит ответить на вопрос, как некоторые изменения, например, расширение возможностей лабораторных методов, влияют на нее и что стоит предпринять для ее улучшения.

Степень разработанности темы исследования

Изучение генетических причин нарушений интеллектуального развития началось в 1930-е годы, когда пациентов с данной патологией начали обследовать в стационарах длительного пребывания (Raymond F.L. et al., 2006). За последние 25 лет достигнут огромный прогресс в изучении этиологии нарушений интеллектуального развития (Kvarnung M. et al., 2017). Совершенствование методов клинической и лабораторной диагностики снижает долю недифференцированных форм нарушений интеллектуального развития, однако она по-прежнему остается высокой и составляет примерно половину всех случаев нарушений интеллектуального развития, что обосновывает необходимость продолжения изучения этой проблемы.

Большое число работ посвящено изучению диагностической эффективности клинических и/или лабораторных методов исследований среди пациентов с нарушениями интеллектуального развития, способов ее повышения (Basel-Vanagaite L., 2008; Karam S.M. et al., 2015; Vickers R.R. et al., 2019). Разные оценки диагностической эффективности ввиду различий в подходах и способах формирования выборок пациентов не позволяют обобщить имеющиеся данные. В Российской Федерации до сих пор не проводились комплексные аналитические работы по оценке диагностической эффективности медико-генетического консультирования среди пациентов с нарушениями интеллектуального развития и ее динамики во времени.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования является оценка диагностической эффективности медико-генетического консультирования и структуры нарушений интеллектуального развития и их динамики в 2006 – 2007 гг. и через 10 лет – в 2016 – 2017 гг. при совершенствовании генетических методов диагностики.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие **задачи**:

1. Провести комплексный анализ данных медико-генетических карт пациентов с нарушениями интеллектуального развития 2006, 2007, 2016 и 2017 гг.;
2. Определить доли и структуру генетических форм нарушений интеллектуального развития: хромосомных, моногенных заболеваний и болезней геномного импринтинга, их динамику в исследуемые годы при расширении возможностей диагностики;

3. Определить количество нозологических форм генетически обусловленных нарушений интеллектуального развития в исследуемые годы;
4. Оценить диагностическую эффективность отдельных методов исследований при обследовании пациентов с нарушениями интеллектуального развития;
5. Изучить структуру нарушений интеллектуального развития и ее динамику в исследуемый период по следующим критериям: пол, возраст, тяжесть нарушений интеллектуального развития, наличие пороков и/или аномалий развития, наличие эпилепсии/судорог/эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ);
6. Оценить приблизительную долю пациентов с аутосомно-рецессивными и X-сцепленными рецессивными заболеваниями среди недифференцированных форм нарушений интеллектуального развития с помощью метода сегрегационного анализа.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой данного исследования являлись работы отечественных и зарубежных ученых, посвященные изучению эпидемиологии, этиологии, патогенетических механизмов, клинических проявлений заболеваний с нарушениями интеллектуального развития, в большей степени обусловленных генетическим дефектом; диагностической эффективности различных методов исследований при обследовании пациентов с нарушениями интеллектуального развития.

В работе использованы общенаучные (описание, сравнение, формализация, анализ, обобщение, индукция, дедукция) и специальные методы исследований (клинические, молекулярно-генетические, цитогенетические, биохимические, статистические, сегрегационный анализ).

Положения, выносимые на защиту

1. В результате комплексного ретроспективного анализа данных карт пациентов с нарушениями интеллектуального развития периода 2006 – 2007 гг. и через 10 лет – 2016 – 2017 гг. установлено, что диагностическая эффективность медико-генетического консультирования с лабораторной поддержкой среди пациентов с нарушениями интеллектуального развития составила в среднем $36,94 \pm 1,61\%$.
2. Определено, что на фоне расширения диагностических возможностей генетических заболеваний в исследуемые годы структура генетических форм нарушений интеллектуального развития изменилась – доля моногенных форм выросла на 8,31% при снижении доли хромосомной патологии на 2,60% и болезней геномного импринтинга на 5,71%.
3. Установлено, что на фоне расширения диагностических возможностей существующих методов исследования – секвенирования по Сэнгеру, MLPA, FISH, а также появления новых методов диагностики, таких как хромосомный микроматричный анализ и секвенирование нового поколения, в исследуемые годы число нозологических форм генетически обусловленных нарушений интеллектуального развития выросло с 99 до 205: хромосомных болезней (за

счет структурных нарушений) – с 42 до 99, моногенных заболеваний – с 55 до 103.

4. Выявлено, что среди недифференцированных форм нарушений интеллектуального развития может наблюдаться заметная доля наследственной патологии, что обуславливает наличие резерва для точной генетической диагностики.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на репрезентативной выборке пациентов с нарушениями интеллектуального развития комплексно оценена диагностическая эффективность медико-генетического консультирования с лабораторной поддержкой и ее динамика в исследуемые годы – в 2006 – 2007 гг. и через 10 лет – 2016 – 2017 гг. на фоне расширения возможностей диагностики, а также диагностическая эффективность отдельных методов исследований в отношении данной патологии.

Впервые среди пациентов одной медико-генетической консультации определена структура нарушений интеллектуального развития и ее динамика в исследуемые годы по таким параметрам, как медианный возраст, пол, степень тяжести, этиология, наличие врожденных пороков и/или аномалий развития, наличие эпилепсии/судорог/эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Впервые среди пациентов с недифференцированными формами нарушений интеллектуального развития в семьях с интеллектуально нормальными родителями произведен расчет сегрегационной частоты для определения приблизительной доли аутосомно-рецессивной и X-сцепленной рецессивной патологии и вклада спорадических и мультифакторных случаев.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Изучение диагностической эффективности медико-генетического консультирования и ее динамики в 2006 – 2007 гг. и через 10 лет – в 2016 – 2017 гг. среди пациентов с нарушениями интеллектуального развития позволило установить, что расширение диагностических возможностей существенно увеличило число нозологических форм генетически обусловленных нарушений интеллектуального развития – с 99 до 205, но значимо не изменило долю пациентов с генетическими формами нарушений интеллектуального развития. Определено, что одним из основных методов повышения диагностической эффективности медико-генетического консультирования являются проведение генетической лабораторной диагностики в полном необходимом объеме, что может быть достигнуто при повышении ее доступности и настраивания семьи на возможную длительную многоступенчатую диагностику.

В исследуемые годы изменилась структура генетических форм нарушений интеллектуального развития – возросла доля моногенных форм при снижении долей хромосомных заболеваний и болезней геномного импринтинга. Среди хромосомной патологии доля структурных нарушений выросла почти в 2 раза. Динамических изменений не выявлено по следующим параметрам: соотношение

полов, медианный возраст пациентов, доля пациентов с врожденными аномалиями развития и эпилепсией.

Определение сегрегационной частоты среди пациентов с недифференцированными формами нарушений интеллектуального развития позволило определить наличие резерва для точной генетической диагностики.

Полученные результаты могут быть использованы в работе медико-генетической службы Российской Федерации, в учебном процессе для студентов медицинских университетов, ординаторов и курсантов, обучающихся по специальности «Генетика»; при выполнении научно-исследовательских работ подобной направленности, для разработки методических пособий.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных данных и обоснованность сделанных выводов определяется достаточным размером выборки пациентов с нарушениями интеллектуального развития ($n = 2350$), тщательным сбором данных и применением статистических методов. Для получения результатов исследования проведен комплексный анализ следующей информации о пациентах: данных анамнеза болезни и семейного анамнеза, клинического осмотра, результатов проведенных лабораторных исследований (биохимических, цитогенетических, молекулярно-генетических), окончательного диагноза. Сформулированные выводы согласуются с поставленными целью и задачами и полностью отражают результаты проделанной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.7. (03.02.07) – «Генетика» (медицинские науки), охватывающей изучение явлений изменчивости и наследственности, закономерностей процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях. Области исследования: «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни», «Молекулярные и цитологические основы наследственности», «Эпигенетика», «Популяционная генетика». Работа включает в себя обсуждение таких наследственных заболеваний, как хромосомные, моногенные и болезни геномного импринтинга.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены на Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Орфанные болезни» в г. Москва 1 – 3 июня 2017 г.; XII Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» 24 – 25 сентября 2017 г.; в виде стендовых сообщений на ежегодных европейских генетических конференциях European Society of Human Genetics (ESHG) в г. Копенгаген 27 – 30 мая 2017 г. и в г. Милан 16 – 19 июня 2018 г.

Работа одобрена этическим комитетом и прошла экспертную комиссию, рекомендована к защите на заседании Диссертационного совета 24.1.168.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-

генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»).

Личный вклад автора в выполнение исследования

Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач, организации работы, сборе и обработке данных, анализе полученных результатов. Автором проведена обработка 14301 медико-генетической карты, среди них по теме научной работы отобрана 2321 карта (2350 пациентов); из карт извлечена информация о поле, возрасте пациентов на момент приема, наличии сибсов и их здоровье, степени нарушений интеллектуального развития, наличию врожденных пороков и/или аномалий развития, судорог/эпилепсии, результатах проведенных лабораторных генетических исследований, заключительном диагнозе. Проведена оценка структуры нарушений интеллектуального развития и ее динамики в 2006 – 2007 гг. и через 10 лет – в 2016 – 2017 гг. Автором определена диагностическая эффективность медико-генетического консультирования среди пациентов с нарушениями интеллектуального развития и ее динамика в исследуемые годы. Автор лично выполнил статистическую обработку полученных данных. Написание глав диссертационной работы, обсуждение результатов и формирование выводов выполнены автором самостоятельно.

Публикации

Результаты диссертационной работы представлены в 14 печатных работах соискателя, в том числе 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук (3 SCOPUS, 1 SCOPUS и WoS).

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц, 6 рисунков, приложение и состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, обсуждение и заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель включает 190 источников, из которых 29 отечественных и 161 иностранный источник.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В данной главе представлены история изучения, определение, классификации, эпидемиология НИР, аспекты медико-генетического консультирования пациентов с нарушениями интеллекта. Отдельно рассмотрены классификация, патофизиологические механизмы НИР, история изучения и эволюция методов диагностики хромосомных и моногенных заболеваний, сопровождающихся интеллектуальными нарушениями.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа выполнена на материале, извлеченном из медико-генетических карт пациентов ФГБНУ «МГНЦ», проконсультированных врачами-генетиками консультативного и научно-консультативного отделов в 2006 – 2007 годах и через 10 лет – в 2016 – 2017 годах. Данный временной промежуток выбран для оценки влияния на диагностическую эффективность МГК (количество пациентов с установленной этиологией НИР среди всех пациентов выборки) расширения диагностических возможностей генетических заболеваний, в том числе появления таких методов, как хромосомный микроматричный анализ (ХМА) и секвенирование нового поколения (next generation sequencing – NGS), которые стали активно внедряться в практику в Российской Федерации в 2014 – 2015 гг. Для этого проведен анализ всех карт пациентов 2006, 2007 и 2016 годов. 2017 год характеризовался резко возросшим числом пациентов в связи с появлением возможности получения медико-генетической консультации и выполнения большинства генетических анализов на бюджетной основе. Поэтому 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). Далее в работе обозначение 2017 г. будет обозначать первую половину 2017 г.

В ходе работы отобраны медико-генетические карты, включающие данные о семьях пациентов с НИР. Для обозначения пациента использовался порядковый номер, персональные данные при сборе материала не фиксировались. Далее проведен анализ необходимых карт, состоящий из извлечения следующей информации: пол, возраст на момент консультации, состоят ли родители в кровном родстве (со слов родителей), наличие и здоровье sibсов, степень НИР, данные перинатального анамнеза, наличие пороков и/или аномалий развития, эпилепсии/судорог/эпилептиформной активности на ЭЭГ, проведение генетических анализов и их результат, заключительный диагноз.

В анализируемую выборку (далее обозначаемую как «пациенты с НИР») вошли следующие пациенты:

- пациенты с НИР различных степеней тяжести;
- пациенты без НИР на момент осмотра в возрасте, не позволяющем установить вышеописанные нарушения интеллекта, но с подтвержденным генетическим диагнозом, предполагающим обязательное появление интеллектуальных расстройств в будущем.

Среди всех карт анализируемого периода ($n = 14301$) отобрана 2321 карта пациентов с НИР. Общее количество пациентов с НИР за 4 года составило 2350 (2006 – 2007 гг. – 820, 2016 – 2017 гг. – 1530).

Для оценки возможной доли аутосомно-рецессивных и X-сцепленных рецессивных форм среди недифференцированных случаев НИР использован метод сегрегационного анализа. В анализ включены семьи с двумя и более детьми, известной информацией об отсутствии НИР у родителей и ментальном здоровье sibсов. Данным критериям соответствовали 590 семей за весь

исследуемый период. Поскольку родители были здоровы, сделано предположение об аутосомно-рецессивном или X-сцепленном рецессивном типах наследования. Расчет сегрегационной частоты проведен вручную и в компьютерной программе, разработанной в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ».

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» (Cavalli-Sforza L.L. et al., 1971; Фогель Ф. и соавт., 1990). Сегрегационная частота p вычисляется по формуле:

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

где A – число больных, N – число семей, T – число всех детей. Ошибка сегрегационной частоты δ вычисляется по формуле:

$$\sqrt{\frac{p \times (1 - p)}{T - N}}.$$

95% доверительный интервал вычисляется по формуле:

$$p \pm 1,96 \times \delta.$$

В компьютерной программе оценка сегрегационной частоты и ее ошибки проводилась в несколько этапов. На первом этапе рассчитывалась вероятность регистрации π по методу Фишера (Fischer D.A. et al., 1979) и предварительная оценка сегрегационной частоты p_0 пробандовым методом Вайнберга (Morton N.E., 1959):

$$\pi = \frac{\sum a(a - 1)}{\sum a(r - 1)}, \quad p_0 = \frac{\sum a(r - 1)}{\sum a(s - 1)},$$

где a – число пробандов, r – число больных, s – размер sibства.

На втором этапе – расчет сегрегационной частоты p методом максимального правдоподобия с учетом вероятности регистрации π :

$$p = \frac{\sum CR}{\sum CS},$$

где $R = \sum a(r - 1)$; $S = \sum a(s - 1)$; $1/C = 1 + \pi + \pi p_0 (s - 3)$.

Статистические расчеты выполнены в программах GraphPad Prism и Microsoft Excel. Для оценки значимости различий между фактическими и теоретическими количественными данными выборок применен непараметрический критерий χ^2 Пирсона (в некоторых случаях с поправкой Йейтса) при уровне значимости $\alpha = 0,05$. Для оценки средних значений рассчитана медиана или среднее арифметическое с ошибкой среднего. Для определения статистической значимости различий средних двух групп применен t -критерий.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты выборки ($n = 2350$) распределены в группы по различным критериям, проведена оценка различий полученных данных в исследуемые годы.

Медиана возраста пациентов в исследуемые годы составляет 4 года 1 месяц (от 3 лет 10 месяцев до 4 лет 4 месяцев).

Объединение пациентов выборки в группы по различным критериям

Пол

Определено, что доли пациентов с НИР мужского и женского пола оставались практически неизменными в исследуемые годы – $57,64 \pm 1,69\%$ и $42,36 \pm 1,69\%$ (χ^2 с поправкой Йейтса = 3,460, p -значение = 0,063). Доля пациентов с НИР мужского пола превалирует над долей таких же пациентов женского пола. В среднем соотношение пациентов с НИР мужского и женского 1,37:1. Различия в долях между двумя полами статистически достоверны (t -критерий = 18,58). Вероятно, это можно объяснить наличием у пациентов мужского пола заболеваний с X-сцепленным рецессивным типом наследования. В некоторых исследованиях также показано, что НИР среди лиц мужского пола встречаются примерно в 1,3 – 1,4 раза чаще, чем среди женщин, что может быть обусловлено X-сцепленной рецессивной патологией (Vissers L.E.L.M. et al., 2016; De Luca C. et al., 2020).

Наличие врожденных пороков и/или аномалий развития

Доля пациентов с НИР с врожденными пороками и/или аномалиями развития составила в среднем $74,26 \pm 1,10\%$. Доли достоверно не различаются в исследуемые годы (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,737, p -значение = 0,391). В исследованиях других авторов доли пациентов с НИР, имеющих пороки и/или признаки дисморфогенеза, находятся в широком диапазоне – от 36,8% до более 75% (Rosello M. et al., 2014; Karam S.M. et al., 2015). Такие различия могут быть обусловлены разными способами формирования выборок пациентов. В нашем случае выборка пациентов формировалась случайным образом (по обращаемости).

Наличие эпилепсии/судорог/эпилептиформной активности на ЭЭГ

Доля пациентов выборки с эпилепсией/судорогами/эпилептиформной активностью на ЭЭГ в исследуемые годы составила в среднем $13,59 \pm 1,40\%$ (χ^2 с поправкой Йейтса = 3,181, p -значение = 0,075). В других исследованиях показано, что распространенность эпилепсии среди пациентов с умственной отсталостью составляет 20 – 30%, при этом в группах с более тяжелой степенью НИР встречаемость эпилепсии выше. Распространенность эпилепсии в популяции значительно ниже – около 1% (Halvardson J. et al., 2016; Snoeijsen-Schouwenaars F.M. et al., 2019). Меньшая доля таких пациентов в нашем исследовании обусловлена, вероятнее всего, различиями в способах формирования выборок пациентов для исследования.

Факт установления диагноза

По данному критерию пациенты распределены в две группы: с недифференцированными формами и с установленной этиологией НИР (клиническими, биохимическими, молекулярно-генетическими и цитогенетическими методами). Доля пациентов с установленной этиологией отражает диагностическую эффективность МГК.

В исследуемые годы не наблюдалось различий в долях среди пациентов с НИР каждой из двух групп (χ^2 с поправкой Йейтса = 2,971, p -значение = 0,0848). Диагностическая эффективность МГК в исследуемые годы составила в среднем $36,94 \pm 1,61\%$. Полученная доля пациентов с установленной этиологией НИР сопоставима с результатами, некоторых исследований, находящихся в широком диапазоне 25 – 50% (Boycott K.M. et al., 2017; Harripaul R. et al., 2018; Chiurazzi P. et al., 2020). Сохранение диагностической эффективности МГК в 2016 – 2017 гг., несмотря на расширение диагностических возможностей, может объясняться возможной высокой долей НИР негенетической природы, а также проведением требуемой лабораторной генетической диагностики не в полном объеме по ряду причин.

Этиология

Пациенты с установленной этиологией НИР разделены на две группы: пациенты с НИР, обусловленными факторами окружающей среды (отягощенным перинатальным анамнезом или тератогенными факторами) и с генетическими причинами НИР. Доля первой группы среди всех пациентов выборки составила в среднем $3,67 \pm 0,92\%$, что несколько ниже доли, представленной в других работах 4 – 15% (Бочков Н.П. и соавт., 2012; Miclea D. et al., 2015), что может быть связано с разными критериями отнесения пациентов в данную группу, а также неодинаковым составом анализируемых выборок (Анисимова* И.В., 2021). Доля группы пациентов с генетическими причинами НИР составила в среднем $33,27 \pm 1,32\%$, что сопоставимо с долями, представленными в других исследованиях 25 – 78% (Harripaul R. et al., 2018; Chiurazzi P. et al., 2020). Доли каждой группы в исследуемые годы значимо не различались (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,925, p -значение = 0,336). Следует отметить, что не всем пациентам с НИР выборки нашего исследования проведена необходимая лабораторная диагностика в полном объеме в силу разных причин. Вероятно, при проведении всех требуемых лабораторных исследований доля генетических форм НИР могла быть выше.

Таким образом, в исследуемые годы (2006, 2007, 2016 гг. и 2017 г.) доля пациентов с установленной этиологией НИР сохранялась достаточно постоянной. Структура НИР оставалась практически неизменной по таким критериям, как пол, возраст, наличие пороков и/или аномалий развития, наличие эпилепсии/судорог/эпилептиформной активности на ЭЭГ, доли пациентов с НИР, обусловленными факторами окружающей среды и генетическими причинами. Далее подробно рассмотрим генетические формы НИР, выявленные среди пациентов выборки.

Пациенты с генетическими формами нарушений интеллектуального развития

Количество пациентов с генетическими формами НИР за весь исследуемый период составило 773 человека (283 – в 2006 – 2007 гг., 490 – в 2016 г. – в первой половине 2017 г.), доля данной группы в выборке в среднем $33,27 \pm 1,32\%$.

Структура генетической патологии среди пациентов выборки

В структуре генетических форм НИР доля хромосомной патологии в исследуемые годы оставалась достаточно постоянной и составила в среднем $41,10 \pm 1,36\%$ (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,704, p -значение = 0,402). Доля моногенных заболеваний выросла на $8,31\%$ – с $47,00\%$ до $55,31\%$ (χ^2 с поправкой Йейтса = 4,638, p -значение = 0,031). Доля болезней геномного импринтинга снизилась на $5,71\%$ – с $10,60\%$ до $4,89\%$ (χ^2 с поправкой Йейтса = 8,122, p -значение = 0,004).

Хромосомная патология среди пациентов выборки

Общее количество пациентов с хромосомной патологией за исследуемый период составило 315 человек (2006 – 2007 гг. – 120 пациентов, 2016 – 2017 гг. – 195). Доля пациентов с хромосомной патологией среди всех пациентов выборки в исследуемые годы оставалась достаточно постоянной и составила в среднем $13,69 \pm 1,15\%$ ($\chi^2 = 0,403$, p -значение = 0,526). Доли в 2006 – 2007 гг., когда диагностика хромосомной патологии осуществлялась с помощью клинического, стандартного цитогенетического исследования и FISH-диагностики, сопоставимы с данными, представленными в других исследованиях $15 - 20\%$, проведенных с такими же возможностями диагностики (Rauch A. et al., 2006; Tzschach A. et al., 2007). Доли пациентов с НИР с хромосомной патологией в 2016 – 2017 гг. ниже долей таких пациентов в опубликованных работах данного периода $20 - 30\%$ (Bass N. et al., 2018; Hu T. et al., 2019). Вероятно, это связано с неполным объемом необходимой лабораторной диагностики, особенно ХМА, среди пациентов с НИР в анализируемой нами группе.

Распределение пациентов с нарушениями интеллектуального развития с хромосомной патологией в зависимости от различных критериев

Тип хромосомной патологии

В зависимости от типа хромосомной патологии пациенты распределены в две группы:

- пациенты с заболеваниями, обусловленными изменением числа хромосом;
- пациенты со структурной хромосомной патологией.

Определено, что доли внутри каждой группы достоверно различаются в исследуемые годы (χ^2 с поправкой Йейтса = 25,93, p -значение < 0,0001). В структуре хромосомной патологии в исследуемые годы отмечается снижение доли пациентов с заболеваниями, обусловленными изменением числа хромосом, в 2 раза – с $58,33\%$ до $28,72\%$, и рост доли пациентов со структурной хромосомной патологией на 30% – с $41,67\%$ до $71,28\%$. Это, отчасти, связано со

снижением доли пациентов с синдромом Дауна среди всех пациентов с хромосомной патологией выборки на приемах врачей-генетиков ФГБНУ «МГНЦ» примерно в 2 раза – с 49,17% до 27,18%, а также с появлением ХМА.

Метод установления диагноза

В зависимости от метода установления диагноза пациенты с НИР с хромосомной патологией распределены в 4 группы. В табл. 1 показаны количество и доли пациентов каждой из групп.

Таблица 1. Распределение пациентов с НИР с хромосомной патологией в 4 группы в зависимости от метода установления/подтверждения диагноза.

Годы	Только клинический метод		Стандартное кариотипирование		Молекулярно-цитогенетические методы*		Молекулярно-генетические методы**		Общее число пациентов с НИР с хромосомной патологией
	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	
2006 – 2007	3	2,50	108	90,00	0	0,00	9	7,50	120
2016 – 2017	3	1,54	85	43,59	85	43,59	22	11,28	195

Примечание: *К молекулярно-цитогенетическим методам относятся FISH-диагностика и ХМА. **К молекулярно-генетическим методам относятся микросателлитный анализ, MLPA, NGS.

Доли пациентов с НИР с хромосомной патологией, установленной только клиническим методом, значимо не различаются в исследуемые годы (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,033, p -значение = 0,856). Доли пациентов с НИР с хромосомной патологией, установленной/подтвержденной молекулярно-генетическими методами, также значимо не различаются в исследуемые годы (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,809, p -значение = 0,368). Статистически значимые различия в исследуемые годы наблюдаются в группе пациентов с НИР с хромосомной патологией, установленной стандартным кариотипированием (χ^2 с поправкой Йейтса = 65,49, p -значение < 0,0001). Это связано со снижением доли пациентов с синдромом Дауна, а также ростом выявленной структурной хромосомной патологии за счет появления ХМА. С помощью молекулярно-цитогенетических методов выявлено 43,59% пациентов с НИР хромосомной патологией в 2016 – 2017 гг. (χ^2 с поправкой Йейтса = 69,44, p -значение < 0,0001), преимущественно благодаря появлению ХМА.

Диагностическая эффективность лабораторных методов исследований для выявления хромосомной патологии среди пациентов с нарушениями интеллектуального развития

Стандартное кариотипирование

Данный анализ проведен в среднем 51,56±3,88% пациентов выборки (χ^2 = 9,839, p -значение < 0,0001). К 2016 – 2017 гг. доля пациентов, направленных на стандартное кариотипирование, снизилась на 20% – 40,92%

относительно 2006 – 2007 гг. – 62,20%. Диагностическая эффективность стандартного кариотипирования среди пациентов с НИР (рис. 1а) составила в среднем $17,38 \pm 2,32\%$ (χ^2 с поправкой Йейтса = 10,97, p -значение = 0,0009), отмечалось снижение диагностической эффективности стандартного кариотипирования с 21,18% до 13,58%, что обусловлено снижением доли пациентов с синдромом Дауна. В целом, показатели диагностической эффективности метода сопоставимы с опубликованными в других работах 12 – 20% (Rauch A., 2006; Puri R.D. et al., 2016).

Молекулярно-генетические методы исследований

Среди молекулярно-генетических исследований, используемых для выявления хромосомных форм НИР и представленных в нашем исследовании, выделяют таргетные методы диагностики хромосомных синдромов (микросателлитный анализ, мультиплексную лигазно-зависимую зондовую амплификацию (MLPA) и методы NGS.

Данные методы исследований проведены в среднем $3,42 \pm 0,72\%$ пациентов выборки. Общая диагностическая эффективность для таргетных методов диагностики хромосомной патологии (микросателлитного анализа и MLPA) среди пациентов с НИР (рис. 1б) в исследуемые годы составила в среднем $35,24 \pm 1,04\%$ ($\chi^2 = 0,018$, p -значение = 0,894). В нашем исследовании микросателлитный анализ и MLPA назначались пациентам для подтверждения таких хромосомных заболеваний, как синдромы Вильямса, Смит-Магенис, ДиДжорджи и др.

С помощью методов NGS в 2016 – 2017 гг. хромосомная патология выявлена у 6 пациентов выборки. Оценить диагностическую эффективность по таким результатам затруднительно, так как пациенты направлены на данный метод исследования с целью выявления моногенной патологии, и обнаружение хромосомного дисбаланса являлось случайной находкой.

Молекулярно-цитогенетические методы исследований

Среди молекулярно-цитогенетических методов диагностики, используемых для выявления хромосомных форм НИР и представленных в нашем исследовании, выделяют FISH-диагностику и ХМА. FISH-диагностика редко используется в качестве первичной диагностики среди пациентов с НИР; 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) (Karaman B., 2018).

Диагностическая эффективность ХМА в 2016 – 2017 гг. (рис. 1в) (в 2006 – 2007 гг. данный анализ не проводился) составила 30,51%. В 2016 – 2017 гг. ХМА проведен 15,42% пациентов выборки. В опубликованных исследованиях диагностическая эффективность ХМА составляет 10 – 32% (Vissers L.E.L.M. et al., 2016; Bass N. et al., 2018; Hu T. et al., 2019; de Souza L.C. et al., 2019). Достаточно высокая диагностическая эффективность ХМА, полученная в нашем исследовании, может говорить о качественной клинической

диагностике и правильным подходе при отборе пациентов для данного исследования.

На рис. 1 представлены доли пациентов с установленными диагнозами от общего числа пациентов, направленных на исследования, для вышеописанных методов исследований.

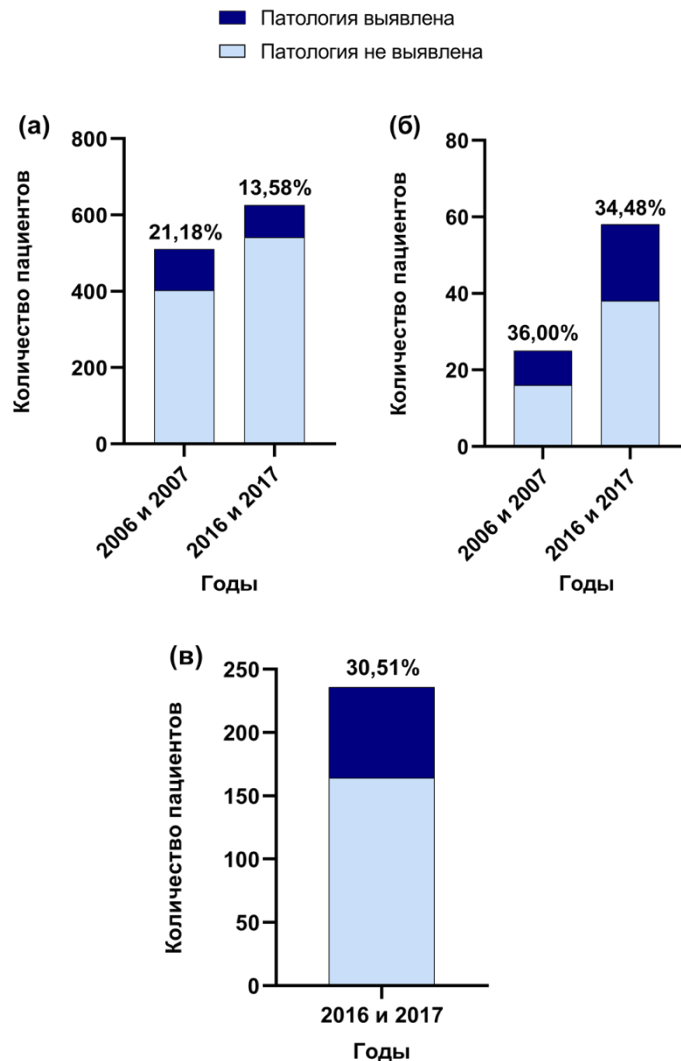


Рисунок 1. Диагностическая эффективность (а) – классического кариотипирования, (б) – таргетных методов диагностики хромосомных синдромов (микросателлитного анализа и MLPA) в исследуемые годы, (в) – ХМА.

Примечание: (а) – отмечаются достоверные различия диагностической эффективности классического кариотипирования в исследуемые годы (χ^2 с поправкой Йейтса = 10,97, p -значение = 0,0009); (б) – отмечаются достоверные различия диагностической эффективности микросателлитного анализа и MLPA в исследуемые годы (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,014, p -значение = 0,906). Темно-синим цветом отображено число пациентов с установленным диагнозом, голубым – с неустановленным.

Таким образом, на основании проведенного анализа показано, что наиболее эффективными методами диагностики хромосомной патологии у пациентов с НИР являются таргетные методы диагностики хромосомных

болезней – MLPA и микросателлитный анализ (диагностическая эффективность 35,24±1,04%) и ХМА (диагностическая эффективность 30,51%).

Нозологические формы хромосомных болезней среди пациентов выборки

В исследуемый период отмечался рост числа нозологических форм хромосомных болезней почти в 2,5 раза – с 42 до 99 за счет роста нозологических форм структурной хромосомной патологии с 38 до 97. Это обусловлено внедрением ХМА и, вероятно, улучшением качества клинической диагностики.

Моногенные болезни среди пациентов выборки

Общее количество пациентов с моногенной патологией составило 404 человека (2006 – 2007 гг. – 133 человека, 2016 – 2017 гг. – 271). Диагнозы установлены клинически и/или подтверждены/установлены биохимическими и/или молекулярно-генетическими методами диагностики в исследуемый период. Доля пациентов с НИР с моногенными болезнями среди всех пациентов выборки, проконсультированных в данный период, составила в среднем 16,97±1,03% (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,734, p -значение = 0,392). В опубликованных исследованиях доля моногенных форм среди пациентов с НИР находится в очень широком диапазоне 16–55%, что объясняется различиями в способах формирования выборок и объеме проведенной генетической лабораторной диагностики (Puri R.D. et al., 2016; Пыас М. et al., 2020; Han J.Y. et al., 2020).

Распределение пациентов с нарушениями интеллектуального развития с моногенными заболеваниями в зависимости от метода установления диагноза

В 2006 – 2007 гг. все случаи моногенных болезней среди пациентов с НИР диагностированы клинически и/или биохимическими и/или молекулярно-генетическими методами исследований (таргетными методами диагностики отдельных генов – секвенированием по Сэнгеру, MLPA). В 2016 – 2017 гг. помимо вышеописанных методов исследований моногенные болезни выявлены полногеномными методами исследований (NGS).

В табл. 2 рассмотрим распределение пациентов с НИР с моногенными болезнями в зависимости от метода установления диагноза.

Доли каждой группы достоверно различались в исследуемые годы ($\chi^2 = 171,0$, p -значение < 0,0001). Доля пациентов с НИР с диагнозом, установленным только клиническим методом без подтверждения лабораторной генетической диагностикой, снизилась более, чем в 4 раза – с 54,89% до 16,24%. Это говорит о появлении больших возможностей и повышении доступности лабораторной диагностики, в связи с чем врачи становятся более ориентированными на проведение анализов. В 2016 – 2017 гг. нет пациентов с наследственными болезнями обмена, кому диагноз поставлен/установлен без подтверждения молекулярно-генетической диагностикой. В 2016 – 2017 гг. доля пациентов с моногенными формами НИР, подтвержденными таргетными методами диагностики отдельных генов, увеличилась примерно в 2,5 раза относительно 2006 – 2007 гг. и составила чуть более половины всех случаев

моногенных форм НИР. Данный рост говорит о значительном развитии таргетных методов диагностики отдельных генов в исследуемые годы и зачастую верным установлением диагноза при клиническом осмотре.

Таблица 2. Распределение пациентов с НИР с моногенными болезнями в зависимости от метода установления диагноза.

Годы	Только клиническая диагностика		Только биохимические методы		Молекулярно-генетические методы исследований				Общее число пациентов с НИР с моногенными болезнями
					Таргетные методы диагностики отдельных генов		Полногеномные методы диагностики		
	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	Кол-во	Доля, %	
2006 – 2007	73	54,89	31	23,31	29	21,80	0	0,00	133
2016 – 2017	44	16,24	0	0,00	139	51,29	88	32,47	271

Появление методов NGS позволило сделать скачок в диагностике моногенных форм НИР. В 2016 – 2017 гг. доля пациентов, диагностированных методами NGS, составила 32,47%.

Диагностическая эффективность лабораторных методов исследований для выявления моногенных болезней среди пациентов с нарушениями интеллектуального развития

Биохимические методы диагностики

Диагностическая эффективность биохимических методов (рис. 2а) достоверно различалась в исследуемые годы (χ^2 с поправкой Йейтса = 36,38, p -значение < 0,0001). Отмечалось ее снижение с 12,66% в 2006 – 2007 гг. до 3,08% в 2016 – 2017 гг. Доля пациентов, направленных на биохимическую диагностику, в исследуемые годы возросла примерно на 15% – с 37,56% до 53,14%. Причиной более частого назначения данных методов исследований может быть расширение возможностей терапии некоторых наследственных болезней обмена веществ, сопровождающихся НИР. В других исследованиях диагностическая эффективность биохимических методов составила 0,25 – 2% (Puri R.D. et al., 2016; Vallance H. et al., 2020), что ниже, чем в нашем исследовании. Данные различия, вероятно, можно объяснить более редким назначением биохимической диагностики пациентам с НИР в нашем исследовании, в то время как в других работах данный вид диагностики использовался в качестве скринингового практически для всех пациентов с НИР.

Молекулярно-генетическая диагностика

Таргетные методы диагностики отдельных генов

Общая диагностическая эффективность таргетных методов диагностики отдельных генов – секвенирования по Сэнгеру и MLPA (рис. 2б) также достоверно различалась в исследуемые годы (χ^2 с поправкой Йейтса = 7,022, p -значение = 0,008). В исследуемые годы отмечался рост диагностической эффективности данных методов на 7% – с 10,51% до 17,48%. Это обусловлено расширением таргетной диагностики отдельных генов и улучшением качества клинической диагностики. Доля пациентов, направленных на данные методы исследований, выросла почти на 20% – с 33,66% до 51,96%

Высокая диагностическая эффективность данных методов диагностики в нашей работе в 2016 – 2017 гг. относительно других исследований – 5 – 15% связана, вероятно, с разным подходом к отбору пациентов для данного метода исследований (Gilissen C. et al., 2014; Puri R.D. et al., 2016; Bass N. et al., 2018; Jamra R., 2018). Сложно, однако, говорить об общей эффективности таргетных методов диагностики отдельных генов в связи с неодинаковой частотой назначения того или иного анализа и их разной диагностической эффективностью. Например, большое число мальчиков с НИР направляются на исследование ломкой хромосомы X, даже в отсутствии типичных проявлений синдрома, при этом диагноз подтверждается нечасто, в то время как некоторые заболевания с НИР со специфическим фенотипом подтверждаются таргетными методами диагностики отдельных генов в 70 – 80% случаев.

Методы NGS

Диагностическая эффективность методов NGS в 2016 – 2017 гг. (в 2006 – 2007 гг. данные методы диагностики не проводились) (рис. 2в) составила 42,31%. Данные значения соответствуют представленным в других исследованиях 20 – 42% (Gilissen C. et al., 2014; Puri R.D. et al., 2016; Harripaul R. et al., 2017; Bass N. et al., 2018; Jamra R., 2018; Vallance H. et al., 2020). Стоит отметить, что диагностическая эффективность 42% наблюдалась в исследовании при проведении полногеномного секвенирования (Gilissen C. et al., 2014). Среди пациентов нашего исследования проводились такие методы NGS, как таргетные панели, клиническое и полноэкзомное секвенирование. Данные методы диагностики в 2016 – 2017 гг. проведены 13,59% выборки. Высокая диагностическая эффективность методов NGS, полученная в нашей работе, говорит о правильном подходе к отбору пациентов для исследования.

На рис. 2 представлены доли пациентов с установленными диагнозами от общего числа пациентов, направленных на исследования, для вышеописанных методов диагностики.

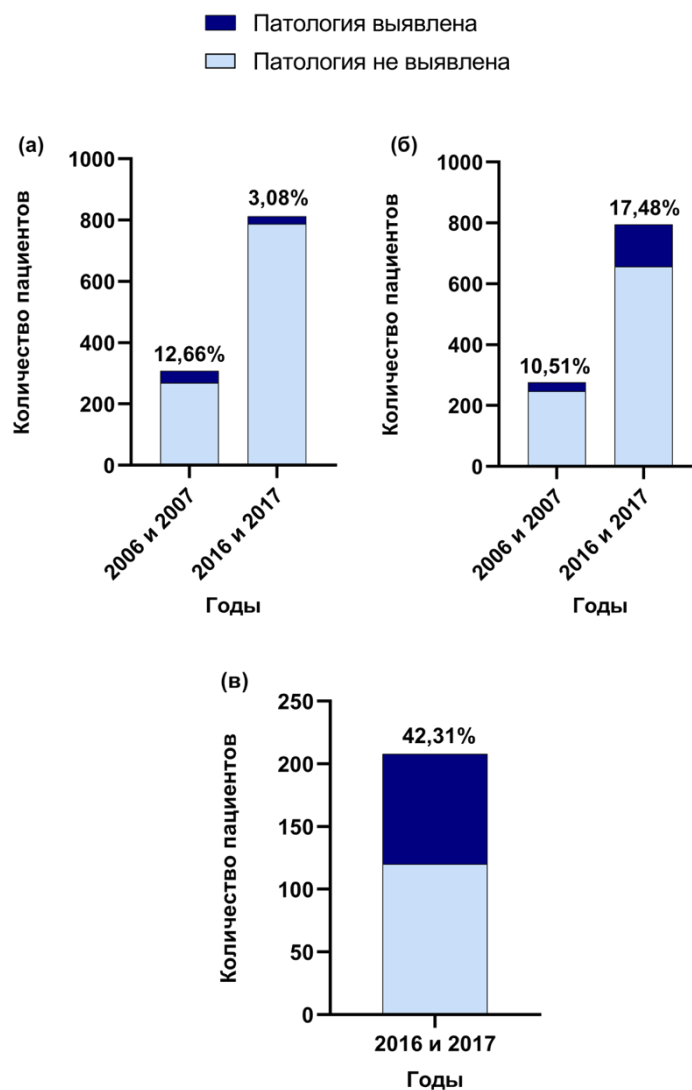


Рисунок 2. Диагностическая эффективность (а) биохимических методов исследований, (б) таргетных методов диагностики отдельных генов (секвенирование по Сэнгеру, MLPA), (в) полногеномных методов исследований (NGS).

Примечание: (а) – отмечаются достоверные различия диагностической эффективности биохимических методов исследований в анализируемые годы (χ^2 с поправкой Йейтса = 36,38, p -значение < 0,0001); (б) – отмечаются достоверные различия диагностической эффективности таргетных методов диагностики отдельных генов в исследуемые годы (χ^2 с поправкой Йейтса = 7,022, p -значение = 0,0080). Темно-синим цветом отображено число пациентов с установленным диагнозом, голубым – с неустановленным.

Таким образом, методы секвенирования нового поколения показали максимальную эффективность в диагностике моногенных болезней с НИР. Наиболее часто они назначаются для диагностики недифференцированных форм НИР, а также генетически гетерогенных синдромов.

Нозологические формы моногенных заболеваний среди пациентов выборки

Число нозологических форм моногенных болезней среди пациентов с НИР увеличилось почти в 2 раза в исследуемые годы – с 55 нозологических форм в 2006 – 2007 гг. до 103 в 2016 – 2017 гг. Такой результат обусловлен расширением диагностических возможностей лабораторий и улучшением качества клинической диагностики.

Болезни геномного импринтинга среди пациентов выборки

Общее количество пациентов с болезнями геномного импринтинга в исследуемый период составило 54 человека (2006 – 2007 гг. – 30 человек; 2016 – 2017 гг. – 24). Диагнозы установлены только клинически или с лабораторным подтверждением. Доля данной группы среди всех пациентов выборки в исследуемые годы снизилась с 3,66% до 1,57% (χ^2 с поправкой Йейтса = 9,476, p -значение = 0,002), что может быть обусловлено сочетанием разных факторов. Доли данной группы в анализируемые периоды несколько ниже долей, опубликованных в других работах (около 5%), что может быть связано с разным способом формирования выборок (Iourov I.Y. et al., 2015). В нашем исследовании большую часть данной группы составляют пациенты с синдромами Прадера-Вилли и Энжельмена (48 человек), реже – с синдромом Рассела-Сильвера (6 человек).

Практически все заболевания данной группы в нашем исследовании подтверждены микросателлитным анализом, лишь в двух случаях диагноз подтвержден ХМА. Диагностическая эффективность микросателлитного анализа в диагностике болезней геномного импринтинга, сопровождающихся НИР, в среднем составила $22,23 \pm 1,44\%$ (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,152, p -значение = 0,697). Микросателлитный анализ назначен в среднем $10,87 \pm 1,70\%$ пациентов выборки с целью диагностики болезней геномного импринтинга.

Оценка возможной доли аутосомно-рецессивных и X-сцепленных рецессивных форм нарушений интеллектуального развития среди недифференцированных случаев интеллектуальных нарушений

В связи с большой долей недифференцированных форм НИР среди пациентов выборки $63,06 \pm 1,61\%$ проведена попытка определить среди них примерную долю наследственных форм.

Среди 590 семей, включенных в анализ, 490 включали двух sibсов (83,05%), 78 – трех (13,22%), 22 – четырех и более (3,73%). 524 семьи (88,81%) являлись симплексными, то есть в таких семьях был один больной ребенок, 66 семей – мультиплексными (11,19%) – с двумя и более больными детьми (в нашем исследовании только с двумя). Распределение семей по размеру sibства, числу больных, здоровых и общему количеству sibсов представлено в табл. 3.

Оценка сегрегационной частоты составила $0,091 \pm 0,011$. При 95%-ном доверительном интервале сегрегационная частота может находиться в диапазоне от 0,0714 до 0,1106.

Таблица 3. Распределение семей по размеру sibства, числу больных, здоровых и общему количеству sibсов.

Тип брака	Размер sibства	Число семей	Число семей с количеством больных в семье		Число детей в семье		
			1	2	больные	здоровые	всего
N×N*	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	590	524	66	656	659	1315

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

Полученное значение сегрегационной частоты говорит о том, что общая вероятность повторного рождения ребенка с таким же заболеванием, сопровождающимся НИР, в данной выборке семей составляет примерно 9,1%. Данная вероятность ниже ожидаемой 25% при предположении об аутосомно-рецессивном и X-сцепленном рецессивном типах наследования. Таким образом, среди недифференцированных форм НИР кроме предположенной аутосомно-рецессивной и X-сцепленной рецессивной патологии существует значительная примесь спорадических случаев, что говорит о существовании резерва для точной генетической диагностики в работе медико-генетической консультации.

ВЫВОДЫ

1. Доля пациентов с генетическими формами нарушений интеллектуального развития составила в среднем $33,27 \pm 1,32\%$, динамических изменений в исследуемые годы не выявлено. Доля диагнозов, подтвержденных лабораторными генетическими методами диагностики, выросла с 69,61% до 90,20%.
2. В структуре генетических форм нарушений интеллектуального развития за исследуемые периоды отмечался рост доли моногенных форм на 8,31% (с 47% до 55,31%), снижение доли хромосомных болезней на 2,60% (с 42,40% до 39,80%) и болезней геномного импринтинга на 5,71% (с 10,60% до 4,89%).
3. Выявлено значительное увеличение числа нозологических форм генетически обусловленных нарушений интеллектуального развития – с 99 до 205, что является результатом применения новых методов лабораторной диагностики.
4. Среди пациентов с нарушениями интеллектуального развития максимальная диагностическая эффективность показана для методов секвенирования нового поколения (42,31%), молекулярно-генетических таргетных методов исследований хромосомных синдромов – микросателлитного анализа и MLPA ($35,24 \pm 1,04\%$) и хромосомного микроматричного анализа (30,51%).
5. За анализируемые периоды не выявлено динамических изменений в структуре нарушений интеллектуального развития по таким параметрам как соотношение полов, медианный возраст пациентов, доля пациентов с врожденными аномалиями развития и эпилепсией.

6. Полученная оценка сегрегационной частоты в группе недифференцированных форм нарушений интеллектуального развития составила $0,091 \pm 0,011$, что может указывать на наличие в этой группе недиагностированных в ходе медико-генетического консультирования наследственных форм нарушений интеллектуального развития.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для повышения диагностической эффективности медико-генетического консультирования среди пациентов с НИР необходимо:

1. Периодически оценивать диагностическую эффективность медико-генетического консультирования и выявлять факторы, оказывающие положительное или отрицательное влияние.
2. Стремиться к повышению доступности лабораторной диагностики для проведения необходимых исследований пациентам в полном объёме.
3. Учитывая полученную оценку сегрегационной частоты среди недифференцированных форм НИР, проводить таким пациентам хромосомный микроматричный анализ или секвенирование нового поколения; в отсутствии находок при проведении секвенирования нового поколения при высокой вероятности наследственной патологии объяснять семье возможность пересмотра данных с течением времени.
4. Автоматизировать отчеты о диагностической эффективности основных групп заболеваний в практике работы медико-генетических консультаций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ

1. **Анисимова И.В.** Генетика умственной отсталости // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 3 – 20. – DOI: 10.25557/2073-7998.2021.02.3-20.
2. **Анисимова И.В.** Анализ структуры задержки психического развития и умственной отсталости среди пациентов Медико-генетического научного центра // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 15 – 25. – DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.15-25.
3. **Анисимова И.В.** Генетические формы задержки психического развития и умственной отсталости в практике работы медико-генетической консультации Медико-генетического научного центра // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 45 – 58. – DOI: 10.25557/2073-7998.2021.07.45-58
4. Семенова Н.А., **Анисимова И.В.**, Володин И.В., Ступина А.В., Абдраисова А.Т., Цокова И.Б., Башарин С.А. Делеция импринтированного региона 14q32.2 у пациента с синдромом Кагами-Огата // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17, № 11. – С. 43 – 47. – DOI: 10.25557/2073-7998.2018.11.43-47.
5. **Анисимова И.В.**, Дадали Е.Л., Коновалов Ф.А., Акимова И.А. Новые аллельные варианты несиндромальной умственной отсталости 20-го типа, обусловленной мутациями в гене *MEF2C* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 70, № 4. – С. 39 – 44. – DOI: 10.17116/jnevro20181184170-75 (SCOPUS).

6. Матющенко Г.Н., **Анисимова И.В.** Описание клинического случая синдрома Х-сцепленной умственной отсталости 102 типа, обусловленного мутацией в гене *DDX3X* // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16, № 8. – С. 46 – 48.
7. Семенова Н.А., **Анисимова И.В.**, Демина Н.А., Орлова А.А., Щагина О.А., Якупова Г.М., Латыпова З.И., Таран Н.Н., Строкова Т.В. Нунан-подобный синдром с ослабленными анагенными волосами, обусловленный гетерозиготной мутацией с.4А>G (p.Ser2Gly) в гене *SHOC2* // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 93 – 98. – DOI: 10.20953/1817-76462020-2-93-98 (SCOPUS).
8. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П., **Анисимова И.В.**, Дадали Е.Л., Демина Н.А., Мишина И.А., Канивец И.В., Антоненко А.В., Поляков А.В. Спастические параплегии типов 11 и 15 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 29 – 38. – DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.4 (SCOPUS).
9. Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., **Анисимова И.В.**, Канивец И.В., Шилова Н.В. Случай делеции 8q22.2q22.3 у пациента со сбалансированной de novo транслокацией t(1;6) // Медицинская генетика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 49 – 56. – DOI: 10.25557/2073-7998.2021.04.49-56.
10. Sparber P.A., Filatova A.Yu., **Anisimova I.V.**, Markova T.V., Voinova V.Yu., Chuhrova A.L., Tabakov V.Yu., Skoblov M.Yu. Various haploinsufficiency mechanisms in Pitt-Hopkins syndrome // European Journal of Medical Genetics. – 2020. – V. 63 (12). – P. 104088. – DOI: 10.1016/j.ejmg.2020.104088 (SCOPUS, Web of Science).

Публикации в других изданиях

11. **Anisimova I.V.**, Shchagina O.A., Semenova N.A., Polyakov A.V. De novo mutations in *SETD2* cause Luscan-Lumish syndrome. Abstracts from the 50th European Society of Human Genetics Conference: Posters // European Journal of Human Genetics. – 2019. – V. 26. – Supp. 2. – P. 346. – DOI: 10.1038/s41431-018-0247-7.
12. **Anisimova I.V.**, Levchenko O.A., Semenova N.A., Lavrov A.V. A clinical case of early-infantile epileptic encephalopathy caused by a de novo pathogenic variant in the *STXBPI*. Abstracts from the 51st European Society of Human Genetics Conference: Posters // European Journal of Human Genetics. – 2019. – V. 27. – Supp. 2. – P. 945 – 946. – DOI: 10.1038/s41431-019-0408-3.
13. Levchenko O.A., Dadali E.L., Bessonova L.A., Demina N.A., Rudenskaya G.E., Matyushchenko G.N., Markova T.V., **Anisimova I.V.**, Semenova N.A., Schagina O.A., Ryzhkova O.P., Zinchenko R.A., Galkina V.A., Voinova V.Yu., Lavrov A.V. Exome sequencing of 100 patients with intellectual disability. Abstracts from the 52nd European Society of Human Genetics Conference: Posters // European Journal of Human Genetics. – 2019. – V. 27. – Supp. 2. – P. 1390 – 1391. – DOI: 10.1038/s41431-019-0494-2.
14. Semenova N.A., **Anisimova I.V.**, Shchagina O.A., Chuchrova A.L., Ryzhkova O.P., Bychkov I.O., Pechatnikova N.L. A clinical case of somatic mosaicism in an unaffected father of female patient with ornithine transcarbamylase deficiency (OTC). Abstracts from the 52nd European Society of Human Genetics Conference: Posters //

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

МГК – медико-генетическое консультирование

НИР – нарушение интеллектуального развития

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

ХМА – хромосомный микроматричный анализ

FISH (англ. fluorescence *in situ* hybridization) – флуоресцентная гибридизация *in situ*

MLPA (англ. multiplex ligation-dependent probe amplification) – мультиплексная лигазно-зависимая зондовая амплификация

NGS (англ. next generation sequencing) – секвенирование нового поколения