

# Клиническое секвенирование экзому у пациентов с недифференцированной общей задержкой развития и интеллектуальными нарушениями

Д.В. И<sup>1,2</sup>, В.А. Иокша<sup>2</sup>, Т.Н. Проскокова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>КГАНОУ «Хабаровский центр развития психологии и детства «Психология», Хабаровск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Россия

## Аннотация

**Введение.** Каждое пятое расстройство развития нервной системы диагностируется только с помощью массового параллельного секвенирования.

**Цель статьи** — представить опыт применения клинического секвенирования экзому у детей с недифференцированной общей задержкой развития и интеллектуальными нарушениями.

**Материалы и методы.** Обследованы 33 пациента (19 мальчиков и 14 девочек) в возрасте  $4,5 \pm 2,4$  года с общей задержкой развития и интеллектуальными нарушениями. Изучены данные клинико-генеалогического анамнеза, неврологический статус, результаты нейропсихологической диагностики и клинического секвенирования экзому.

**Результаты.** Эффективность клинического секвенирования экзому в данной выборке детей составила 39,4% (мутации в генах *MECP2*, *WDR45*, *SYNJ1*, *ADAR*, *PMM2*, *SHANK3*, *KMT5B*, *UBE3A*, *PTPN11*, *CTNNB1*, *MTOR*). Патогенные варианты были значительно более распространены среди пациентов с задержкой моторного развития — 53,8% пациентов ( $p < 0,05$ ). Наиболее часто диагностировались инсомнические расстройства (46,2%), расстройства аутистического спектра (38,5%), регресс развития (38,5%) и эпилепсия (38,5%). Генетические заболевания чаще обнаруживались у девочек.

**Заключение.** Результаты исследования позволяют предположить, что около 40% пациентов с общей задержкой развития и интеллектуальными нарушениями имели генетические заболевания, следовательно, такие пациенты должны быть дообследованы с проведением молекулярно-генетических анализов.

**Ключевые слова:** клиническое секвенирование экзому; общая задержка развития; интеллектуальная недостаточность

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 22.03.2022).

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 680012, Хабаровск, Трамвайный пр., д. 5а, КГАНОУ «Хабаровский центр развития психологии и детства «Психология». E-mail: i.dmitry@psylogia.ru. И.Д.В.

**Для цитирования:** И.Д.В., Иокша В.А., Проскокова Т.Н. Клиническое секвенирование экзому у пациентов с недифференцированной общей задержкой развития и интеллектуальными нарушениями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(2):28–35.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.4>

Поступила 30.09.2022 / Принята в печать 17.11.2022 / Опубликовано 25.06.2023

## Clinical Exome Sequencing in Patients with Undifferentiated General Developmental Delay and Intellectual Disabilities

Dmitriy V. I<sup>1,2</sup>, Viktoriya A. Ioksha<sup>2</sup>, Tatyana N. Proskokova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khabarovsk Center for the Development of Psychology and Childhood «Psylogia», Khabarovsk, Russia;

<sup>2</sup>Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia

## Abstract

**Introduction.** Each fifth neurodevelopmental disorder is diagnosed in massively parallel sequencing only.

**Objective:** to present the experience of exome sequencing in children with undifferentiated general developmental delay and intellectual disabilities.

**Materials and methods.** We assessed 33 patients (19 males and 14 females) at the age of  $4.5 \pm 2.4$  years with general developmental delay and intellectual disabilities. We studied patients' medical and family histories and their neurological statuses as well as the findings of neuropsychological testing and clinical exome sequencing.

**Results.** The effectiveness of clinical exome sequencing in the sample was 39.4% (MECP2, WDR45, SYNJ1, ADAR, PMM2, SHANK3, KMT5B, UBE3A, PTPN11, CTNNA1, and MTOR mutations). The pathogenic variants were significantly more prevalent in the patients with motor development delay, 53.8% of patients ( $P < .05$ ). Most incident conditions included insomnias (46.2%), autism spectrum disorders (38.5%), developmental regression (38.5%), and epilepsy (38.5%). Genetic disorders were more common in the female patients.

**Conclusion.** With the study results, we can suppose that ca. 40% of patients with undifferentiated general developmental delay and intellectual disabilities had genetic disorders and, therefore, needed further evaluation with molecular genetic testing.

**Keywords:** clinical exome sequencing; general developmental delay; intellectual deficiency; intellectual disability

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Far-East State Medical University (protocol No. 2, March 22, 2022).

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 680012, Khabarovsk, 5a proezd Tramvayny, Khabarovsk Center for the Development of Psychology and Childhood «Psylogia». E-mail: i.dmitry@psylogia.ru. I D.V.

**For citation:** I D.V., Ioksha V.A., Proskokova T.N. Clinical exome sequencing in patients with undifferentiated general developmental delay and intellectual disabilities. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(2):28–35. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.4>

Received 30.09.2022 / Accepted 17.11.2022 / Published 25.06.2023

## Введение

Данные последних лет иллюстрируют огромный прогресс в области диагностики различных заболеваний, который был достигнут благодаря развитию массового параллельного секвенирования (massive parallel sequencing, MPS). MPS произвело революцию в клинической медицине, повысив шансы молекулярной диагностики редких генетических заболеваний. Примерно каждое пятое расстройство развития нервной системы диагностируется только с помощью данной технологии. Полезность MPS в клинической практике отмечена при диагностике общей задержки развития (ОЗР), интеллектуальных нарушений (ИН), расстройств аутистического спектра (РАС) и эпилепсии [1–4]. Расстройства развития нервной системы являются клинически разнообразными и генетически гетерогенными заболеваниями. Распространённость ОЗР/ИН колеблется от 1,0 до 3,0% в мировой популяции. Данные нарушения являются наиболее частой патологией развития нервной системы — например, в Англии доля ИН составляет 2,7% только среди детей школьного возраста [5–7].

Наиболее распространёнными причинами ОЗР/ИН являются генетические аномалии, пренатальные, перинатальные и постнатальные факторы [5]. Это могут быть инфекционные заболевания матери во время беременности (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус), приём токсических веществ (алкоголь, свинец, лекарственные препараты), перинатальная асфиксия, осложнения недоношенности (гипоксически-ишемические энцефалопатии и внутрижелудочковые кровоизлияния), радиоактивное излучение, энцефалиты и черепно-мозговые травмы. У некоторых пациентов связь между одним или несколькими из этих факторов и ОЗР/ИН очевидна, в то время как у других причинно-следственная связь трудно поддаётся оценке, поэтому в таких случаях следует учитывать вероятную генетическую этиологию.

Традиционно генетические варианты ОЗР/ИН подразделяются на хромосомные аномалии, вариации числа копий генов и генные мутации [8]. Большинство редких генетических нарушений вызваны мутациями, которые находятся в кодирующей части гена, но в некоторых случаях

дефект может быть локализован в некодирующей области или в митохондриальной ДНК [9]. Этиологией ОЗР/ИН в 40% случаев являются моногенные заболевания, при этом у подавляющего большинства пациентов обнаруживаются мутации, возникающие *de novo* (при спорадических формах — до 60% в общей популяции). Средняя распространённость ОЗР, вызванных мутациями *de novo*, составляет 1 на 213–448 новорождённых, в зависимости от возраста родителей. Во всём мире ежегодно рождаются около 400 000 больных детей. Большинство моногенных заболеваний, связанных с ОЗР/ИН, имеют аутосомно-доминантный тип наследования; X-сцепленные формы отмечаются у 5–10% пациентов, аутосомно-рецессивные — у 2–4% [1, 3, 10–13]. В российском исследовании доля пациентов с ОЗР и ИН генетической этиологии в среднем составила  $34,1 \pm 1,9\%$ , из них пациенты с моногенной патологией —  $16,9 \pm 0,4\%$  [14].

Большая гетерогенная группа заболеваний проявляется ОЗР/ИН и охватывает более 3000 различных нозологий, индивидуально редких, но в совокупности частых. Дифференциальный диагноз данных расстройств чрезвычайно труден. Известно о мутациях в более чем 1000 различных генах, которые могут вызывать данные нарушения [15]. Наиболее распространённые ОЗР/ИН ассоциированы с мутациями в генах *PTCHD1*, *SHANK3*, *NLGN4*, *NRXN1*, *CNTNAP2*, *UBE3A*, *FMRI*, *MECP2*, *SETD5*, *ADNP*, *ARID1B*, *GRIN2B*, *SCN2A*, *CHD7*, *KAT6B*, *TCF4*, *ATRX*, *CUL4B*, *ILIRAPL1*, *PQBP1* [1, 11, 16, 17].

В литературе представлены многочисленные исследования, посвящённые изучению генетической этиологии ОЗР/ИН в различных популяциях [1, 11, 16, 17]. Распространённость каждого заболевания невелика, большая часть молекулярных основ патологии остаётся неизвестной, поэтому их диагностика является сложной задачей. Эти хронические расстройства с ранним началом вносят значительный вклад в заболеваемость, смертность и расходы системы здравоохранения, и их этиологическая диагностика необходима для медико-генетического консультирования, пренатального тестирования, медицинского наблюдения, лечения и профилактики осложнений данных нарушений.

Цель исследования — оценить эффективность поиска генетических причин у 33 пациентов с недифференцированной ОЗР/ИН с использованием клинического секвенирования экзома (КСЭ) и проанализировать сопутствующие клинические проявления у данных пациентов.

## Материалы и методы

В исследование были включены 33 ребёнка (19 мальчиков и 14 девочек) с недифференцированной и несиндромальной ОЗР/ИН в возрасте  $4,5 \pm 2,4$  года, наблюдавшихся в отделе коррекционной психологии и педагогики КГАНОУ «Хабаровский центр развития психологии и детства «Психология». Критерии включения пациентов в данное исследование: отсутствие специфического фенотипа для постановки синдромального диагноза, нормальный кариотип, отсутствие вариаций числа копий генов при исследовании хромосомного микроматричного анализа, референтные значения органических аминокислот в крови и моче при исследовании методом тандемной масс-спектрометрии, отсутствие патологических экспансий в гене FMR1. Проводился анализ клиничко-генеалогического анамнеза, неврологического статуса и результатов молекулярно-генетических анализов. Диагноз ОЗР и ИН ставился на основании нейропсихологической диагностики — теста Д. Векслера для исследования интеллекта детей дошкольного возраста (4,0–6,5 года) в адаптации М.Н. Ильиной, «Диагностический комплект Семаго» — и заключения врача-психиатра; степень тяжести ИН варьировала от лёгкой до глубокой. Признаки РАС оценивали с помощью опросника «Checklist for Autism Spectrum Disorders», интервью для диагностики аутизма «Autism Diagnostic Interview» (переработанного), плана диагностического обследования при аутизме «Autism Diagnostic Observation Schedule» (2-я редакция).

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 22.03.2022). От родителей всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови методом лизиса клеток с последующей очисткой на стекловолонных фильтрах, приготовлением геномных библиотек для MPS. Из полученных библиотек методом гибридизации были отобраны только те участки ДНК, которые соответствуют экзонам и сайтам сплайсинга с известным клиническим значением (4500 генов). Нуклеотидную последовательность определяли на секвенаторе «HiSeq 1500» («Illumina»), медианное покрытие  $72\times$ . Выявленные варианты классифицированы на основании стандартов и рекомендаций ACMG по интерпретации полиморфизмов [18]. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки здоровых добровольцев проекта «Genome Aggregation Database». Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы базы данных OMIM, ClinVar, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии). Для подтверждения вариантов, выявленных в результате КСЭ, и оценки сегрегации в семье использован метод секвенирования по Сэнгеру.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программы «SPSS». Качественные данные были представлены в виде частот и процентов. При нормальном распределении признака рассчитывали сред-

нее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для сравнения двух независимых групп использовали *t*-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В общей выборке пациентов с ОЗР/ИН ( $n = 33$ ) задержка речевого и психического развития отмечалась у 100%, РАС — у 45,5%, инсомнические расстройства (трудности при засыпании, ночные пробуждения) — у 39,4%, эпилепсия — у 39,4%, регресс развития — у 36,4%, задержка моторного развития — у 30,3%.

При проведении КСЭ у 25 (76%) пациентов зарегистрированы различные генетические варианты, из них 17 — с «неопределённой клинической значимостью» и 8 — «вероятно патогенные». После анализа сегрегации в семье и проведения секвенирования по Сэнгеру обнаруженных вариантов у пробандов и их родителей было подтверждено 13 патогенных вариантов, из них 5 были переклассифицированы из «вариантов с неизвестной клинической значимостью» в «патогенные», т.е. эффективность КСЭ в данной выборке детей с ОЗР/ИН составила 39,4%. Обнаруженные патогенные варианты в генах и клинические характеристики 13 пациентов представлены в таблице, в 10 случаях обнаружены мутации *de novo*. По типу наследования 3 заболевания имели аутосомно-рецессивное (2 компаунд-гетерозиготы, 1 гомозигота), 4 — X-сцепленное (3 — доминантное, 1 — рецессивное, все варианты *de novo*), 6 — аутосомно-доминантное наследование (все варианты *de novo*).

По половому распределению в группе с обнаруженным генетическим заболеванием было доминирование женского пола (10 пациентов в сравнении с 4 пациентами группы, где мутаций не обнаружено).

Патогенные варианты чаще выявлялись у пациентов с задержкой моторного развития (53,8% против 15,0%;  $p < 0,05$ ). У пациентов с генетическими заболеваниями наиболее часто диагностировались инсомнические расстройства по типу трудности при засыпании, ночные пробуждения, отказ от дневного сна (46,2%), РАС (38,5%), регресс развития (38,5%) и эпилепсия (38,5%).

Краткое описание пациентов с подтверждённым молекулярным диагнозом и эпилепсией приведено ниже.

1. У пациентки № 1 и № 23 с синдромом Ретта (OMIM #312750) отмечался регресс развития в двухлетнем возрасте, видеоэлектроэнцефалографический (ВЭЭГ) мониторинг бодрствования и физиологического ночного сна впервые был проведён в возрасте 3 лет. При анализе ВЭЭГ-мониторинга пациентки № 1 регистрировались: основной ритм по возрасту, в бодрствовании наблюдалась эпилептиформная активность (ЭА), состоящая из одиночных и сгруппированных доброкачественных эпилептиформных разрядов детства (ДЭРД) в правой теменной и левой центральной областях; в состоянии сна ЭА приобретала ритмичный, продолженный характер, билатерально, в правой теменной, в левой височной и в левом центральной областях, индекс представленности ЭА до 75%. У пациентки № 23 по ВЭЭГ-мониторингу регистрировались: основной ритм по возрасту, сон модулирован, физиологические паттерны атипичны, редуцированы. В состоянии сна реги-

Патогенные варианты и соответствующий диагноз, клинические проявления  
Pathogenic variants and corresponding diagnosis, clinical manifestations

№	Пол	Ген	Тип мутации	Мутация	Классификация ACMG [18]	Диагноз	Задержка моторного развития	Задержка речевого развития	Задержка психического развития	Инсомнические расстройства	Расстройство аутистического спектра	Регресс развития навыков	Эпилепсия
No.	Gender	Gene	Type of mutation	Mutation	Classification ACMG [18]	Diagnosis	Motor developmental delay	Speech developmental delay	Mental developmental delay	Insomnia disorders	Autism spectrum disorder	Skill development regression	Epilepsy
1	Ж   F	<i>MECP2</i>	Гетерозиготный	c.3G > C (p.Met1?)	Вероятно патогенный	Синдром Ретта Rett syndrome (OMIM #312750)	+	+	+	+	+	+	+
2	Ж   F	<i>WDR45</i>	Гетерозиготный	c.341+2T > A	Патогенный	Нейродегенерация с накоплением железа в мозге Neurodegeneration with brain iron accumulation 5 (OMIM #300894)	+	+	+	+	-	-	-
3	М   M	<i>SYNJ1</i>	Гетерозиготный	c.3509-1TT > G	С неизвестным клиническим значением	Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 53-го типа Developmental and epileptic encephalopathy 53 (OMIM #617389)	+	+	+	-	-	-	+
6	М   M	<i>MECP2</i>	Гетерозиготный	c.455C > T (p.Ala152Val) [19, 20]	Патогенный	Х-сцепленная умственная отсталость, тип Луба Intellectual developmental disorder, X-linked, syndromic, Lubs type (OMIM #300260)	-	+	+	+	+	-	+

№ No.	Пол Gender	Ген Gene	Тип мутации Type of mutation	Мутация Mutation	Классификация АСМГ (18) Classification ACMG (18)	Диагноз Diagnosis	Задержка моторного развития Motor developmental delay	Задержка речевого развития Speech developmental delay	Задержка психического развития Mental developmental delay	Инсомнические расстройства Insomnia disorders	Расстройство аутистического спектра Autism spectrum disorder	Регресс развития навыков Skill development regression	Эпилепсия Epilepsy
10	Ж   F	ADAR	Компаунд-гетерозиготный Compound heterozygous	c.577C > G (p.Pro19.3Ala) [21]	Вероятно патогенный Probably pathogenic	Синдром Айкарди-Гутьерес 6 типа Aicardi-Goutieres syndrome 6 (OMIM #615010)	+	+	+	-	-	-	-
12	М   M	PMM2	Компаунд-гетерозиготный Compound heterozygous	c.357C > A (p.F119L) [22] c.422G > A (p.R141H) [23]	Патогенный Pathogenic	Нарушение гликозилирования 1А типа Congenital disorder of glycosylation, type Ia (OMIM #212065)	+	+	+	-	-	-	-
14	Ж   F	SHANK3	Гетерозиготный Heterozygous	c.2486delC (p.Pro829fs)	Патогенный Pathogenic	Синдром Фелан-МакДермид Phelan-McDermid syndrome (OMIM #606232)	-	+	+	+	+	-	+
16	Ж   F	KMT5B	Гетерозиготный Heterozygous	c.458C > G (p.Ala153Gly)	С неизвестным клиническим значением With unknown clinical significance	Аутосомно-доминантная умственная отсталость 51-го типа Autosomal dominant intellectual developmental disorder-51 (OMIM #617788)	-	+	+	+	+	+	-

№ No.	Пол Gender	Ген Gene	Тип мутации Type of mutation	Мутация Mutation	Классификация ACMG [18] Classification ACMG [18]	Диагноз Diagnosis	Задержка моторного развития Motor developmental delay	Задержка речевого развития Speech developmental delay	Задержка психического развития Mental developmental delay	Инсомнические расстройства Insomnia disorders	Расстройство аутистического спектра Autism spectrum disorder	Регресс развития навыков Skill development regression	Эпилепсия Epilepsy
20	Ж   F	UBE3A	Гетерозиготный Heterozygous	c.2419A > G (Thr807Ala) [24, 25]	Вероятно патогенный Probably pathogenic	Синдром Ангельмана Angelman syndrome (OMIM #105830)	-	+	+	+	-	+	-
21	Ж   F	PTEN1	Гетерозиготный Heterozygous	c.417G > C (p.Glu139Asp)	Патогенный Pathogenic	Синдром Нунан 1 типа Noonan syndrome 1 (OMIM #163950)	-	+	+	-	-	+	-
25	Ж   F	CTNIB1	Гетерозиготный Heterozygous	c.1919dupT (p.Thr641fs)	Патогенный Pathogenic	Нарушение нейropsychического развития со спастической диплегией и зрительными нарушениями Neurodevelopmental disorder with spastic diplegia and visual defects (OMIM #615075)	+	+	+	-	-	-	-
33	Ж   F	MTOR	Гетерозиготный Heterozygous	c.1796delT (p.Leu599fs)	Патогенный Pathogenic	Синдром Смит–Кингсмора Smith–Kingsmore syndrome (OMIM #616638)	-	+	+	-	+	+	-
23	Ж   F	MESP2	Гетерозиготный Heterozygous	c.433C > T (p.Arg145Cys) [26]	Патогенный Pathogenic	Синдром Ретта Rett syndrome (OMIM #312750)	-	+	+	+	+	-	+

стрируются региональная ЭА в виде полипиков; сгруппированные комплексы пик–волна; острая медленная волна, по морфологии напоминающая ДЭРД, приобретающая продолженный характер с индексом представленности ЭА до 80%. Эпилептические приступы у данных пациенток не зафиксированы.

2. В анамнезе пациента № 6 с X-сцепленной умственной отсталостью, тип Лимба (ОМIM #300260) отмечалась задержка развития после 2-летнего возраста. ВЭЭГ-мониторинг провели впервые в возрасте 4 года: основной ритм замедлен, паттерны сна не сформированы, регистрируется продолженная ЭА в виде ДЭРД на протяжении всего сна по левой гемисфере с вторичной билатеральной синхронизацией с фокусом в левых лобных отведениях, индекс представленности ЭА достигал 80%. Эпилептические приступы у пациента не зафиксированы.

3. Пациент № 3 с ранней младенческой эпилептической энцефалопатией 53-го типа (ОМIM #617389), дебют заболевания на 15-й день жизни с началом развития генерализованных тонико-клонических приступов с запрокидыванием головы, заведением глаз вверх продолжительностью до 50 с, 2–3 приступа в день ежедневно. В 1 мес проведён ВЭЭГ длительностью 1 ч в состояниях бодрствования и физиологического дневного сна. Установлено замедление основного ритма, во сне регистрируется региональная продолженная ЭА в виде комплексов острой медленной волны в левом центральном отделе. В 4 мес на фоне фармакорезистентных приступов проведён повторный ВЭЭГ-мониторинг длительностью 2 ч в состоянии бодрствования и физиологического дневного сна. Зафиксировано замедление основного ритма, при бодрствовании регистрируется ЭА по типу острой медленной волны в теменно-центрально-височных отделах левого полушария и лобно-теменном отделе правого полушария, во сне преобладает паттерн гипсаритмии, паттерн «вспышка–подавление»; стадии сна и фазы сна не дифференцируются, физиологические феномены сна не просматриваются; в состоянии бодрствования и при пробуждении зарегистрированы тонические экстензорные спазмы, окулогонические приступы, сопровождающиеся иктальным паттерном в виде генерализованной быстрой активности.

4. Пациент № 14 с синдромом Фелан–МакДермид (ОМIM #606232) и задержкой развития после 2-летнего возраста, с 1 года 9 мес до 5 лет наблюдались фебрильные приступы по типу абсансов. По ВЭЭГ-мониторингу ЭА не зафиксировано.

## Обсуждение

Результаты проведённого нами исследования выявили генетическую этиологию у 39,4% пациентов с ОЗР/ИН (мутации в генах *MECP2*, *WDR45*, *SYNJ1*, *ADAR*, *PMM2*, *SHANK3*, *KMT5B*, *UBE3A*, *PTPN11*, *CTNNA1*, *MTOR*). Данный результат эффективности проведения КСЭ при ОЗР/ИН превышает диагностическую эффективность панельного и полноэкзомного секвенирования в сравнении с метаанализом эффективности применения MPS у пациентов с эпилепсией, РАС и ОЗР/ИН, куда были включены 103 исследования с общей выборкой 32 331 пациента: диагностический результат составил 17,1% у пациентов с РАС, 24,0% — при эпилепсии, 28,2% — при ОЗР/ИН [27]. В другом исследовании 150 пациентов с ОЗР/ИН и РАС общий

диагностический результат панельного секвенирования составил 27,0%; была выявлена генетическая причина заболевания у 17% пациентов, связанная с мутациями в генах *ASH1L*, *MED13L*, *TRIO*, *SYNGAP1*, *SHANK3*, *SETBP1*, *SATB2*, *RAB39B*, *OPHN1*, *MECP2*, *GRIN2B*, *GRIA3*, *EHMT1*, *DYRK1A*, *CASK*, *ATRX*, *ARID1B*, *ANKRD11*. Наиболее часто обнаруживались мутации в генах *ANKRD11*, *CASK*, *EHMT1*, *GRIN2B*, *MECP2*, *SHANK3*, *TRIO* [28].

Результаты нашей работы сопоставимы по эффективности с проведением полноэкзомного секвенирования у детей с ОЗР/ИН в недавнем систематическом метаанализе 30 генетических исследований пациентов с различными нарушениями развития (16% случаев при РАС и 39% — при ОЗР/ИН) [29]. В 2019 г. были опубликованы результаты российского исследования, в котором эффективность полноэкзомного секвенирования у 69 пациентов с ИН составила 20%, а КСЭ у 31 пациента с ИН — 29% (обнаружены мутации в генах *KMT2D*, *VPS13B*, *PTEN*, *SMARCA2*, *SON*, *RAI1*, *ADNP*, *PIGN*, *SGSH*, *STXBPI1*, *KCNQ2*, *DYRK1A*, *GRIN1*, *PPP2R5D*, *PPP2RIA*, *TRIP12*, *GRIAI1*, *NEXMIF*, *DDX3X*, *AFF3* [30]). В 2022 г. представлены данные анализа 198 пациентов с ИН из 171 семьи в российской популяции, где эффективность полноэкзомного секвенирования составила 26,9% (ИН были чаще ассоциированы с мутациями в генах *SMARCA2*, *SMARCA4*, *ADNP*, *ACTL6B*) [31].

В нашей работе самый распространённый патогенный вариант у детей с ОЗР/ИН был связан с геном *MECP2* (3 (23,1%) пациента из 13), что согласуется с международными данными [1, 11, 16, 17]. У 60,6% пациентов не обнаружены клинически значимые варианты, что свидетельствует о необходимости продолжения диагностического поиска с использованием секвенирования полного генома, т.к. КСЭ имеет ограничения (анализируются только кодирующие участки генов с известным клиническим значением, не анализируются некодирующие, регуляторные области генов и митохондриальный геном).

При анализе сопутствующих клинических проявлений выявлены достоверный факт задержки моторного развития у детей с генетической патологией и преобладание пациентов женского пола. Данные факторы можно рассматривать как относительное показание к проведению КСЭ у девочек с ОЗР/ИН, сочетающихся с задержкой моторного развития, что будет увеличивать результативность молекулярно-генетических анализов.

## Заключение

Результаты исследования позволяют предположить, что пациенты, наблюдающиеся в настоящее время с диагнозом ОЗР/ИН, должны быть дообследованы с проведением молекулярно-генетических методов. Неврологи и психиатры при осмотре детей с ОЗР/ИН должны быть насторожены в отношении наследственных заболеваний и при отрицательных результатах рутинных методов обследования, которые не дают точной этиологии, привлекать молекулярно-генетическую диагностику для предупреждения неэффективных терапевтических подходов. Стоит отметить, что для пациентов, получивших положительный молекулярный результат, этот шаг не только завершил «диагностическую одиссею», но и предоставил ценную и точную информацию для оказания медицинской помощи пациентам и их семьям.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / References

1. Vissers L.E., 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
2. Helbig K.L., Farwell Hagman K.D., Shinde D.N. et al. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet. Med.* 2016;18:898–905. doi: 10.1038/gim.2015.186
3. Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature.* 2015;519:223–228. doi: 10.1038/nature14135
4. Iossifov I., O’Roak B.J., Sanders S.J. et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature.* 2014;515:216–221. doi: 10.1038/nature13908
5. 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
6. Hatton C., Emerson E., Glover G. et al. People with learning disabilities in England 2013. London; 2014.
7. Leonard H., Glasson E., Nassar N. et al. Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth. *PLoS One.* 2011;6(3):e17875. doi: 10.1371/journal.pone.0017875
8. Rainger J.K., Bhatia S., Bengani H. et al. Disruption of SATB2 or its long-range cis-regulation by SOX9 causes a syndromic form of Pierre Robin sequence. *Hum. Mol. Genet.* 2014;23(10):2569–2579. doi: 10.1093/hmg/ddt647
9. Talkowski M.E., Maussion G., Crapper L. et al. Disruption of a large intergenic noncoding RNA in subjects with neurodevelopmental disabilities. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;91(6):1128–1134. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.10.016
10. Deciphering Developmental Disorders study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature.* 2017;542:433–438. doi: 10.1038/nature21062
11. 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
12. de Ligt J., Willemsen M.H., van Bon B.W. et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(20):1921–1929. doi: 10.1056/NEJMoal206524
13. Rauch A., Wiczorek D., Graf E. et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet.* 2012;380(9854):1674–1682. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61480-9
14. Анисимова И.В. Анализ структуры задержки психического развития и умственной отсталости среди пациентов Медико-генетического научного центра. *Медицинская генетика.* 2021;20(5):15–25.
15. Anisimova I.V. Analysis of the structure of developmental delay and intellectual disability among patients of the Research Centre for Medical Genetics. *Medical Genetics.* 2021;20(5):15–25. (In Russ.). doi: 10.25557/2073-7998.2021.05.15-25
16. Chiurazzi P., Pirozzi F. Advances in understanding — genetic basis of intellectual disability. *F1000Res.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-599. doi: 10.12688/f1000research.7134.1
17. Harripaul R., Noor A., Ayub M., Vincent J.B. 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
18. Grozeva D., Carss K., Spasic-Boskovic O. et al. Targeted next-generation sequencing analysis of 1,000 individuals with intellectual disability. *Hum. Mutat.* 2015;36(12):1197–1204. doi: 10.1002/humu.22901
19. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015;17:405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
20. Orrico A., Lam C., Galli L. et al. MECP2 mutation in male patients with non-specific X-linked mental retardation. *FEBS Lett.* 2000;481(3):285–288. doi: 10.1016/S0014-5793(00)01994-3
21. Klauck S.M., Lindsay S., Beyer K.S. et al. A mutation hot spot for nonspecific X-linked mental retardation in the MECP2 gene causes the PPM-X syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2002;70(4):1034–1037. doi: 10.1086/339553
22. Rice G., Kasher P., Forte G. et al. Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Gouti syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat. Genet.* 2012;44:1243–1248. doi: 10.1038/ng.2414
23. Kjaergaard S., Schwartz M., Skovby F. Congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia): phenotypic spectrum of the R141H/F119L genotype. *Arch. Dis. Child.* 2001;85(3):236–239. doi: 10.1136/adc.85.3.236
24. van Ommen C.H., Peters M., Barth P.G. et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ia: a variant phenotype with borderline cognitive dysfunction, cerebellar hypoplasia, and coagulation disturbances. *J. Pediatr.* 2000;136(3):400–403. doi: 10.1067/mpd.2000.103503
25. Sadikovic B., Fernandes P., Zhang V.W. et al. Mutation Update for UBE3A variants in Angelman syndrome. *Hum. Mutat.* 2014;35(12):1407–1417. doi: 10.1002/humu.22687
26. Wink L.K., Fitzpatrick S., Shaffer R. et al. The neurobehavioral and molecular phenotype of Angelman syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015;167A(11):2623–2628. doi: 10.1002/ajmg.a.37254
27. Huppke P., Laccione F., Krmer N. et al. Rett syndrome: analysis of MECP2 and clinical characterization of 31 patients. *Hum. Mol. Genet.* 2000;9(9):1369–1375. doi: 10.1093/hmg/9.9.1369
28. Stefanski A., Calle-Lopez Y., Leu C. et al. Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2021;62:143–151. doi: 10.1111/epi.16755
29. Aspromonte M.C., Bellini M., Gasparini A. et al. Characterization of intellectual disability and autism comorbidity through gene panel sequencing. *Hum. Mutat.* 2020;41(6):1183. doi: 10.1002/humu.24012
30. Srivastava S., Love-Nichols J.A., Dies K.A. et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet. Med.* 2019;21(11):2413–2421. doi: 10.1038/s41436-019-0554-6
31. Levchenko O., Dadali E.L., Bessonova L. et al. Exome sequencing of 100 patients with intellectual disability. *Eur. J. Hum. Genet.* 2019;27(S2):1390–1391.
32. Levchenko O., Dadali E., Bessonova L. et al. Complex diagnostics of non-specific intellectual developmental disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(14):7764. doi: 10.3390/ijms23147764

## Информация об авторах

**И Дмитрий Витальевич** — к.м.н., зам. генерального директора по научно-исследовательской и медицинской деятельности, врач-невролог КГАНУ «Хабаровский центр развития психологии и детства «Психология», Хабаровск, Россия; доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО ДВГМУ, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9967-0279>

**Июкша Виктория Александровна** — студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО ДВГМУ, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7548-3831>

**Проскокова Татьяна Николаевна** — д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО ДВГМУ, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5209-2440>

**Вклад авторов.** И.Д.В. — руководство научно-исследовательской работой, ответственность за все аспекты работы, создание концепции исследования, интерпретация полученных результатов, написание текста статьи, утверждение конечного варианта рукописи. И.Ю.В. — проведение исследования, разработка методологии. П.Т.Н. — ответственность за все аспекты работы, обеспечение корректности и целостности всех её частей, утверждение конечного варианта рукописи.

## Information about the authors

**Dmitriy V. I.** — Cand. Sci. (Med.), Deputy Director General for research and medical activities, Khabarovsk Center for the Development of Psychology and Childhood «Psychologia», Khabarovsk, Russia; Associate Professor, Department of neurology and neurosurgery, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9967-0279>

**Viktoriya A. Ioksha** — student, Pediatric faculty, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7548-3831>

**Tatyana N. Proskokova** — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology and neurosurgery, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5209-2440>

**Author contribution.** I.D.V. — research management, responsibility for all aspects of the work, research concept, ensuring the correctness and integrity of all its parts, writing the text of the article, approval of the final version of the manuscript; Ioksha V.A. — research implementation, research methodology; Proskokova T.N. — responsibility for all aspects of the work, ensuring the correctness and integrity of all its parts, approval of the final version of the manuscript.