

# Синдром Рубінштейна—Тейбі в педіатричній неврології

О.А. Шевченко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

**Резюме.** Наведено основні відомості про рідкісну вроджену мультисистемну генетичну патологію, обов'язковим компонентом якої є тяжке ураження центральної нервової системи і прогресуючий характер розумової відсталості, — синдром Рубінштейна—Тейбі. Розглянуто сучасні клініко-діагностичні, неврологічні і генетичні аспекти даного синдрому. Описано клінічний випадок пацієнтки з цією патологією, яку обстежували і лікували в клініці дитячої психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН України».

**Ключові слова:** синдром Рубінштейна—Тейбі, клініка, діагностика, пренатальна діагностика.

Вроджена та спадкова патологія, особливо з поєднаним ураженням центральної нервової системи і органів та систем органів, має суттєвий негативний вплив на дитячу смертність та інвалідність. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 20% дитячої захворюваності та інвалідності, а також 15–20% дитячої смертності спричинені вадами розвитку. Шкідливі фактори зовнішнього середовища обумовлюють 10% виникнення вроджених аномалій, хромосомні зміни — 10%, а інші 80% зазвичай носять змішаний характер. Щорічно у світі народжується до 5–6% дітей із вродженими вадами розвитку, з них у половині випадків аномалії мають тяжкий характер і потребують відповідного хірургічного втручання, а вроджені аномалії центральної нервової системи становлять близько 25% усіх вроджених вад [2, 3, 6]. Враховуючи, що в багатьох випадках вроджені вади розвитку мають спорадичний характер свого виникнення, найбільш ефективним засобом щодо їх попередження є своєчасна і комплексна пренатальна діагностика та диференційна діагностика з метою зменшення інвалідності дітей та створення ефективної системи діагностично-прогностичної та лікувально-профілактичної допомоги.

Синдром Рубінштейна—Тейбі (синдром широкого І пальця кистей і стоп, специфічного обличчя та розумової відсталості), є рідкісною мультисистемною генетичною патологією, що характеризується прогресуючою розумовою відсталістю, відставанням зростання і кістково-вогі, широкими термінальними фалангами перших пальців кистей і стоп, характерними особливостями черепа та обличчя (дзьобовидний ніс, гіпертелоризм, косоокість, високе готичне піднебіння, антимоноглоїдні очні щілини, птоз) з мікроцефалією [25, 35, 42]. Захворювання має аутосомно-домінантний тип успадкування і пов'язане з мікроделеціями короткого плеча 16-ї хромосоми (16p13.3). Більшість зареєстрованих на теперішній час випадків мають спорадичний характер виникнення внаслідок мутації *de novo* в локусі 16p13.3, існують повідомлення про виникнення синдрому в монозиготних близнюків і родинні випадки. Фактори, які спричиняють виникнення цього синдрому, були ідентифіковані мутації в генах — CREBBP і EP300 з порушенням функції зв'язуючого мультидоменного протеїну CREB, який є коактиватором транскрипції та відіграє важливу роль у регуляції росту та ділення клітин і нормального розвитку плода. У разі зменшення кількості цього білка порушується нормальний розвиток до і після народження дитини з формуванням ознак синдрому Рубінштейна—Тейбі [16, 17, 27, 31, 48]. Вперше вищенаведений симптомокомплекс даної патології був описаний у 1957 р. J. Michail та співавторами [30]. У 1963 р. педіатри Дж.Г. Рубінштейн і рентгенолог Х. Тейбі його виділили в окремий синдром [37], який зустрічається із розрахунку 1 випадок на 100000–125000 новона-

роджених [24]. Хлопчики та дівчатка хворіють однаково часто. Якщо подружня пара мала дитину з цим синдромом, то можливість появи ще однієї дитини з цим розладом становить приблизно 0,1% (емпіричний ризик для сибсів). У хворого із синдромом Рубінштейна—Тейбі ризик народження дітей із цим захворюванням становить близько 50% [22]. У 39% під час вагітності має місце багатоводдя. Після народження до 20% новонароджених потрапляють для лікування у відділення інтенсивної терапії у зв'язку з розладами дихання, ковтання і епізодами апное [38].

Слід зазначити, що діагноз синдрому Рубінштейна—Тейбі зазвичай встановлюється після народження, переважно на підставі клінічних ознак. Діти при народженні зазвичай мають нормальну масу тіла та зріст, однак вже на першому році життя спостерігаються затримка стато-кінетичного, домовного і мовного розвитку, гіпотонія, загальна ослабленість організму, повторні респіраторні захворювання, повільний темп набирання ваги, закрепи і труднощі при годуванні (погане смоктання, зригування, утруднення ковтання) [10, 23, 38]. Окремі звуки белькотіння з'являються після року, власна мова розвивається зі значним відставанням, і діти довго не розуміють зверненої до них мови, що потребує відповідної мовної терапії [33, 36]. Також відзначено, що коли дитина з даною патологією виховується в родині, коефіцієнт інтелекту має більш високі значення порівняно з дітьми, які виховуються в інтернаті. Хо́да формується лише до 1,5–2 років життя [32, 35].

Серед інших характерних змін, які можуть зустрічатись у разі синдрому Рубінштейна—Тейбі, необхідно відзначити такі: тривале незарощення великого тім'ячка, брахіцефалію, виступаючий лоб із низьким ростом волосся, широке перенісся, гіпоплазію крил носа, високі аркуатні брови, епіконт, помірну ретро- або мікронатію, розцілину язичка, піднебіння і верхньої губи, зміни вушних раковин у вигляді деформації, зменшення або збільшення, гримасу на обличчі або незвичну посмішку з практично повним закриттям очей. Хворі мають невисокий зріст. Слід відзначити й виражені зміни зубів у вигляді аномалії їх розташування, перехресного прикусу, гіпоплазії та зміни кольору емалі. Практично в половині пацієнтів характерними є часті інфекції вуха, що може супроводжуватись втратою слуху. У 80% пацієнтів із даною патологією має місце патологія органу зору у вигляді катаракти, стенозу носослізного каналу, косини, глаукоми, атрофії зорових нервів, аномалії рефракції [13, 20, 34, 45, 49]. Це визначає обов'язкове обстеження таких дітей офтальмологом. Необхідно вказати у випадку даного синдрому на цікаві зміни дерматогліфіки у вигляді складних і специфічних візерунків: «тридельтові» завитки на перших пальцях, на других і третіх пальцях — дуги, підвищена частота візерунків на 2 і 3-й міжпальцевій подушечці,

єдина згинальна складка долоні. Тому дерматогліфічне дослідження є необхідною частиною обстеження генетиком дітей із синдромом Рубінштейна—Тейбі. Дерматогліфічний аналіз є особливо важливим у разі летальних форм патології плода неуточненої етіології, синдромальних форм затримки внутрішньоутробного розвитку та вроджених дефектів невідомої етіології, вроджених дефектів кінцівок і соматичної асиметрії, затримки психомоторного розвитку невідомого генезу та аномалії статі [7, 11, 20]. Необхідно відзначити при синдромі Рубінштейна—Тейбі й збільшення частоти утворення пухлин, зокрема, олігодендрогліом, нейробластом, медулобластом, менингеом, феохромоцитом, лейоміосарком і назофарингеальних рабдоміосарком [29, 35].

Вроджені аномалії серця можуть зустрічатись у 35–40% випадків у вигляді дефектів перегородок серця, незарощення артеріальної протоки, коарктації аорти [44, 46]. Серед інших вроджених вад розвитку слід відзначити односторонню аплазію нирок, подвоєння нирок, гідронефроз, дивертикул сечового міхура, порушення лобуляції легень. Більшість осіб чоловічої статі мають неопущені яєчка, що потребує відповідного хірургічного втручання [13, 20].

Аномалії опорно-рухового апарату полягають у розширенні й вкороченні нігтьових фаланг перших пальців кистей і стоп — 100% випадків, іноді — термінальних фаланг інших пальців кисті; вальгусній деформації міжфалангових суглобів; подвоєнні нігтьової фаланги перших пальців стоп — 30% випадків, рідше — проксимальної фаланги, в ряді випадків — полідактилії стоп, часткової синдактилії кистей і стоп; дислокації наколінника. Також спостерігаються лордоз, кіфоз, сколіоз, аномалії груднини і ребер, сплюснення крил тазових кісток. Майже в половині випадків синдрому зустрічаються гірсутизм, яскраво-червоний невус на шкірі чола, потилиці та бічній поверхні шиї, келоїди [26, 35, 39]. Середній зріст для дорослих чоловіків становить 153,1 см, а для жінок — 146,7 см [47].

Серед характерних змін у випадку синдрому Рубінштейна—Тейбі слід особливо виділити зміни центральної нервової системи. Найбільш частою є вроджена вада головного мозку у вигляді агенезії мозолистого тіла. Однак у літературі описано рідкісні випадки вродженої мальформації Денді—Уокера і аномалії Арнольда—Кіарі-1 у випадку даного синдрому [9, 40, 41]. Слід наголосити, що однією з важливих функцій мозолистого тіла є забезпечення можливості міжпівкульового гальмування для диференціації активності півкуль і більш ефективної обробки інформації. Від якості міжпівкульової взаємодії залежить і рівень інтелекту. Для дітей з агенезією мозолистого тіла характерними є порушення зорово-просторових функцій, зниження локалізації звука в просторі, розлади в разі виконання бімануальних проб, емоційний дефіцит і психосоціальні труднощі. Агенезія мозолистого тіла може відігравати значну роль у виникненні епілептичних нападів, відхилень розвитку і різних неврологічних і психічних розладів — аутизму, шизофренії, синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, дизлексії та ін. [4, 12, 30]. У разі синдрому Рубінштейна—Тейбі відзначено зміни у вигляді збіднення шарів кори пірамідальними клітинами і затримки темпів мієлінізації, розумової відсталості, тяжкої затримки розвитку експресивної мови, порушення координації рухів і гіпотонії, епілептичних нападів. Розумова відсталість спостерігається в усіх випадках і, переважно, глибокого ступеня. У літературі описано випадки, коли коефіцієнт інтелекту (IQ) межує з нормою (70–80), однак доведено, що в 74% випадків IQ становить менше 50 [15, 27]. Епілептичні напади зустрічаються в 20–25% випадках, що коре-



Мал. 1. Короткі і широкі кінцеві фаланги перших пальців кисті



Мал. 2. Коротка і широка кінцева фаланга першого пальця стопи

лює зі ступенем розумової відсталості. Серед поведінкових і психічних проявів слід відзначити погану концентрацію уваги, малоорганізованість, некритичність, емоційну лабільність і збудженість, іноді з агресією та аутоагресією, обсессивно-компульсивні розлади [32, 35, 44].

Зазвичай діагноз синдрому Рубінштейна—Тейбі встановлюється після народження, враховуючи характерні клінічні зміни. При цьому важливе значення має поєднання аномалій обличчя із широкими і короткими пальцями рук і ніг. Найбільш характерним є розширення кінцевої фаланги першого пальця кисті і стопи (100% випадків), що відображено на мал. 1 і 2 [26].

Досконалої пренатальної діагностики синдрому Рубінштейна—Тейбі на теперішній час не існує. У літературі висвітлено окремі випадки даної патології, коли на підставі пренатальної сонографії була запідозрена наявність синдрому Рубінштейна—Тейбі, враховуючи характерні дизморфічні зміни (дзьобовидний ніс, мікрогнатія, зміни кінцівок із розширенням кінцевих фаланг перших пальців кисті і стопи) на фоні багатоводдя. В деяких випадках було генетичне підтвердження даного синдрому за допомогою методу флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH-метод) після виконання амніоцентезу, в інших випадках — генетичне тестування не підтвердило цієї патології [21]. У зв'язку з цим слід зазначити, що генетичне тестування не завжди підтверджує діагноз синдрому Рубінштейна—Тейбі [8, 43]. У теперішній час із цією метою можуть використовуватись сучасні молекулярно-цитогенетичні методи дослідження, засновані на гібридизації хромосом із різними варіантами ДНК-зондів або кількісному визначенні специфічних для кожної хромосоми маркерних послідовностей ДНК: флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH-метод), порівняльна геномна гібридизація на ДНК-мікрочіпах (array CGH), кількісна флуоресцентна полімеразно-ланцюгова реакція і мультиплексна лігазна ампліфікація (MLPA). Генетичне тестування в даний час здатне підтвердити діагноз тільки у 55–60% пацієнтів [1, 14, 16, 24].

Слід наголосити на певних труднощах щодо пренатальної діагностики агенезії мозолистого тіла, яка часто супроводжує синдром Рубінштейна—Тейбі. Ехографічна оцінка мозолистого тіла в разі проведення ультразвукового дослідження можлива після 20 тижнів вагітності. За дослідженнями Volpe P. і співавторів [15], пренатально агенезія мозолистого тіла була встановлена лише в

37% випадків. Тому в разі підозри на агенезію мозолистого тіла слід провести ретельне дослідження анатомічних особливостей плода, щоб виключити поєднані вади, оскільки дана патологія часто входить до складу синдромів із множинними і поєднаними вадами розвитку, зокрема, до синдрому Рубінштейна—Тейбі. Для уточнення діагнозу, доповнення результатів ехографії та поліпшення якості пренатальної діагностики в таких випадках необхідно проводити магнітно-резонансну томографію (МРТ) малого тазу вагітної (починаючи з 20-го тижня вагітності). МРТ дає змогу ретельно розглянути плід і, зокрема, структури центральної нервової системи за відсутності шкідливого впливу на плід, з оптимізацією тактики ведення вагітності і родорозрішення [5, 18, 19]. Необхідним компонентом пренатального обстеження є визначення каріотипу.

Специфічної терапії даного синдрому не існує. Часто такі хворі можуть потребувати різних хірургічних втручань, зокрема, корекції вад серця і кісток пальців рук або ніг.

Приводимо нижче клінічний випадок пацієнтки І., 8 років, що проходила обстеження та лікування у відділенні дитячої психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН України» з діагнозом: «Синдром Рубінштейна—Тейбі, загальне недорозвинення мовлення першого рівня, зниження когнітивних функцій. Гіпоплазія лівої нирки. Енурез».

Хвора госпіталізована зі скаргами на виражене відставання в психомовному розвитку, дефектну промову, не читає, знає не всі букви, може обводити олівцем контури простих предметів, виконує лише прості інструкції, емоційно лабільна.

За даними анамнезу, дівчинка народжена від першої вагітності, перших пологів. Під час вагітності в матері була загроза її переривання в першому триместрі, пієлонефрит. Обстеження на інфекції ТОРЧ-комплексу — результати негативні. Мало місце багатоводдя. Родорозрішення було природним шляхом у 38–39 тижнів, без особливостей. Маса дитини при народженні становила 3300 г, довжина тіла — 52 см, груди одразу взяла, однак погано смоктала і ковтала. На 3-й день життя була аспірація з подальшим розвитком пневмонії. До 1 року життя періодично були епізоди «поперхування» і «заклинання». Розвиток був із затримкою. Голову почала тримати в 3 місяці, сидіти — в 9 місяців, ходити — з 2 років. Окремі склади почала промовляти після 4 років. Відвідує спецшколу, закінчила 1-й клас, знає не всі букви, не читає, малює (обведення контурів предметів). Судоми заперечуються. Часто хворіє на респіраторні захворювання.

У неврологічному статусі — голова мікроцефальної форми, епікант, гіпертелоризм, широке перенісся, зменшення вушних раковин, збільшення відстані між зубами, мікрогнатія і *широкі та короткі нігтьові фаланги перших пальців кистей і стоп*. Функції черепно-мозкових нервів — розбіжна косоокість, парез *n.oculomotorius* обох очей, високе готичне піднебіння. Ковтання не порушене. М'язовий тонус зменшений. Сухожилкові рефлексії, D=S. Черевні рефлексії позитивні. Плантарні рефлексії живі. Загальне недорозвинення мовлення 1-го рівня, зниження когнітивних функцій, дизартрія, нестійка концентрація уваги, емоційна лабільність. Енурез.

Згідно з етичними міркуваннями і відмовою матері дівчинки, фотографування не проведено.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку — медичний висновок: на серії нативних МР-зображень біля трикутників бокових шлуночків на фоні незмінної білої речовини наявні зміни підвищеного МР-сигналу, ідентичного за сигналом сірої речовини. Шлуночки та підпаутинні простори не змінені. Ростральна частина мозолистого тіла визначається гіпопластичною.

Електроенцефалографія (ЕЕГ) — медичний висновок: на фонової ЕЕГ домінування полічастотного, дезорганізованого альфа-ритму, періодично-регіональні сповільнення, переважно в лобно-скроневих і тім'яних відведеннях. На фотостимуляцію і гіпервентиляцію-нарастання гострохвильової активності, спалахи білатерально-синхронних тета і дельта хвиль по всіх відведеннях. Виражена дисфункція дієнцефально-стовбурових структур.

Електрокардіографія (ЕКГ) — медичний висновок: синусовий ритм, частота серцевих скорочень — 100 уд/хв., нормальне положення електричної вісі серця — 64 град., неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, помірні обмінні зміни в міокарді.

При проведенні ультразвукового дослідження була визначена гіпоплазія лівої нирки.

Консультація психіатра — медичний висновок: інтелектуально-мнестична недостатність межового рівня. Порушення експресивної мови у формі загального недорозвинення мови 1-го рівня. Дизартрія. Енурез. Синдром Рубінштейна—Тейбі.

Консультація генетика: у дитини клінічні виявлення синдрому Рубінштейна—Тейбі: мікроцефалія, епікант, мікрогнатія, гіпертелоризм, крупний ніс, широкі та короткі перші пальці верхньої та нижньої кінцівок, затримка фізичного розвитку. Ознаки дисплазії сполучної тканини. Медичний висновок: синдром Рубінштейна—Тейбі, аутосомно-домінантний тип успадкування, ризик для нащадків 50%.

За цитогенетичним дослідженням, у дівчинки каріотип 46 XX.

Після проведеного обстеження і курсу лікування дівчинка була виписана під нагляд невролога і педіатра за місцем мешкання.

Даний клінічний випадок продемонстрував класичний випадок синдрому Рубінштейна—Тейбі з характерною анамнестичною, неврологічною і соматичною картиною. Дана патологія є рідкісною і унікальною з мультисистемним характером ураження різних органів і систем органів, високим ризиком пухлиноутворення і схильності до інфекційних захворювань. При цьому провідне значення має ураження центральної нервової системи з розумовою відсталістю в усіх випадках, різноманітними поведінковими розладами, часто в поєднанні з вродженими мальформаціями центральної нервової системи і епілептичними нападами, що є найбільш частими причинами потрапляння таких пацієнтів до лікарів — дитячих неврологів. На сьогоднішній день пренатальна діагностика даного синдрому розроблена недостатньо, у переважній кількості дана патологія діагностується постнатально. Однак медико-генетична консультація сімейних пар, які мають дитину з даною патологією (група високого ризику), є обов'язковим і необхідним компонентом діагностичної схеми з метою визначення повторного ризику і складання програми пренатальних досліджень у разі подальшої вагітності, із проведенням ДНК-аналізу фетальних клітин, отриманих шляхом амніоцентезу (15–18-й тижні вагітності) або біопсії хоріона (10–12 тижнів вагітності). У разі проведення ультразвукового дослідження слід ретельно досліджувати анатомічні особливості плода, враховуючи характерні дизморфічні зміни черепа та обличчя, опорно-рухового апарату, внутрішніх органів та аномалії мозку при синдромі Рубінштейна—Тейбі. У разі підозри на вроджену аномалію плода недостатньо чіткої візуалізації його анатомічних структур, метод магнітно-резонансної томографії малого тазу вагітної (після 20-го тижня вагітності) має вирішальне значення для встановлення точного діагнозу, оптимізації тактики ведення вагітності й родорозрішення.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Современные алгоритмы и новые возможности пренатальной диагностики наследственных и врождённых заболеваний: метод. реком. / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, Т.К. Кашеева; под ред. В.С. Баранова, Э.К. Айламазяна. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2013. — 156 с.
2. Барашнев Ю.И. Эмбриофетопатии. Диагностика и профилактика аномалий ЦНС и скелета / Ю.И. Барашнев, В.А. Бахарев. — М.: Триада-Х, 2010. — 480 с.
3. Кашина Е.В. Прогнозирование рождения детей с врождёнными пороками развития центральной нервной системы / Е.В. Кашина, Н.В. Михайличенко // Рус. журнал детской неврологии. — 2007. — № 2. — С. 16—19.
4. Ковязина М.С. Особенности высших психических функций при патологии мозолистого тела / М.С. Ковязина, Е.Ю. Балашова // Вестник Томского гос. университета. — 2008. — № 313. — С. 193—200.
5. Коростышевская А.М. МРТ-биометрическое исследование интракраниальных ликворных пространств плода при различной патологии центральной нервной системы / А.М. Коростышевская, В.Д. Завадовская // Бюллетень сибирской медицины. — 2010. — № 6. — С. 48—54.
6. Медико-социальные факторы риска возникновения пороков развития спинного мозга / В.С. Полуни, Е.И. Нестеренко, В.В. Попов [и др.] // Рос. мед. журнал. — 2006. — № 1. — С. 3—6.
7. Стояновский Д.Н. Диагностика заболеваний по кожным рисункам ладони. Практическая дерматоглифика / Д.Н. Стояновский. — Изд-во АСТ, Сталкер, 2001. — 511 с.
8. A boy with classical Rubinstein-Taybi syndrome but no detectable mutation in the CREBBP and EP300 genes / A.O. Caglayan, S. Lechno, H. Gumus [et al.] // Genet. Couns. — 2011. — Vol. 22 (4). — P. 341—346.
9. Agarwal R. Dandy-Walker malformation in Rubinstein-Taybi syndrome: a rare association / R. Agarwal // Clinical Dysmorphology. — 2002. — Vol. 11. — P. 223—224.
10. Allanson J. Rubinstein-Taybi syndrome: the changing face / J. Allanson // Am. J. Med. Genet. (Suppl.) 1990. — Vol. 6. — P. 38—41.
11. Atasu M. Dermatoglyphic findings in Rubinstein-Taybi syndrome / M. Atasu // J. of Intellectual Disability Research. — 1979. — Vol. 23. — P. 111—121.
12. Banich M. A lifespan perspective on interaction between the cerebral hemispheres / M. Banich, W. Brown // Developmental Neuropsychology. — 2000. — Vol. 18 (1). — P. 1—10.
13. Cantani A. Rubinstein Taybi syndrome. Review of 732 cases and analysis of typical traits / A. Cantani, D. Gagliosi // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 1998. — Vol. 2 (2). — P. 81—87.
14. CBP: Rubinstein-Taybi syndrome / F. Petrij, M.H. Breuning, R.C.M. Hennekam, R.H. Giles // In: Epstein, Erickson, Wynshaw-Boris, eds. The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis. — 1 ed. — New York: Oxford University Press, 2004. — P. 728—746.
15. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus / P. Volpe, D. Paladini, M. Resta [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 27 (5). — P. 509—516.
16. Confirmation of EP300 gene mutations as a rare cause of Rubinstein-Taybi syndrome / N. Zimmermann, A. Acosta, J. Kohlhase, O. Bartsch // Eur. J. Hum. Genet. — 2007. — Vol. 15. — P. 837—842.
17. Deletion at chromosome 16p13.3 as a cause of Rubinstein-Taybi syndrome: clinical aspects / R.C. Hennekam, M. Tilanus, B.C. Hamel [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 1993. — Vol. 52. — P. 255—262.
18. Glenn O.A. Magnetic Resonance Imaging of the Fetal Brain and Spine: An Increasingly Important Tool in Prenatal Diagnosis, Part 1 / O.A. Glenn, J. Barkovich // AJNR. — 2006. — Vol. 27. — P. 1604—1611.
19. Glenn O.A. Magnetic Resonance Imaging of the Fetal Brain and Spine: An Increasingly Important Tool in Prenatal Diagnosis, Part 2 / O.A. Glenn, J. Barkovich // AJNR. — 2006. — Vol. 27. — P. 1807—1814.
20. Gorlin R.G. Syndromes of the Head and Neck / R.G. Gorlin, M.M. Cohen, R.C.M. Hennekam. — Oxford University Press, 2001. — P. 382—387.
21. Greco E. Prenatal Sonographic Diagnosis of Rubinstein-Taybi Syndrome / E. Greco, G. Sglavo, D. Paladini // J. Ultrasound Med. — 2009. — Vol. 28. — P. 669—672.
22. Hennekam R. Etiology and Recurrence Risk in Rubinstein-Taybi Syndrome / R. Hennekam, C. Stevens, J. Van de Kamp // Am. J. Med. Genet. (Suppl.). — 1990. — Vol. 6. — P. 56—64.
23. Hennekam R. Oral aspects of Rubinstein-Taybi Syndrome / R. Hennekam, J. Van Doorne // Am. J. Genet. (Suppl.). — 1990. — Vol. 6. — P. 17—29.
24. Hennekam R.C. Rubinstein-Taybi syndrome / R.C. Hennekam // Eur. J. Hum. Genet. — 2006. — Vol. 14. — P. 981—985.
25. Inheritance and variable expression in Rubinstein-Taybi syndrome / O. Bartsch, W. Kress, O. Kempf [etv al.] // Am. J. Med. Genet. — 2010. — Vol. 152A. — P. 2254—2261.
26. Kanitakis J. Rubinstein-Taybi syndrome / J. Kanitakis, A. Claudy // European Journal of Dermatology. — 2002. — Vol. 12 (1). — P. 107—109.
27. McManus K.J. CBP, a transcriptional coactivator and acetyltransferase / K.J. McManus, M.J. Hendzel // Biochem. Cell. Biol. — 2001. — Vol. 79. — P. 253—266.
28. Michail J. Arched, clubbed thumb in strong abduction-extension and other concomitant symptoms / J. Michail, J. Matsoukas, S. Theodorou // Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot. — 1957. — Vol. 43. — P. 142—146.
29. Miller R. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome / R. Miller, J. Rubinstein // Am. J. Med. Genet. — 1995. — Vol. 56. — P. 112—115.
30. Paul L.K. Social processing deficits in agenesis of the corpus callosum: narratives from the Thematic Appreciation Test / L.K. Paul, B. Schieffer, W.S. Brown // Arch. Clin. Neuropsychol. — 2004. — Vol. 19 (2). — P. 215—225.
31. Petrij F. Diagnostic analysis of Rubinstein-Taybi syndrome: five cosmid should be used for microdeletion detection and low number of protein truncating mutations / F. Petrij, H.G. Dauwerse, R.I. Blough // J. Med. Genet. — 2000a. — Vol. 37. — P. 168—176.
32. Psychiatric profile in Rubinstein-Taybi syndrome. A review and case report / W.M. Verhoeven, S. Tuinier, H.J. Kuipers [et al.] // Psychopathology. — 2010. — Vol. 43 (1). — P. 63—68.
33. Psychological and speech studies in Rubinstein-Taybi syndrome / R.C. Hennekam, A.C. Baselier, E. Beyaert [et al.] // Am. J. Ment. Retard. — 1992. — Vol. 96. — P. 645—660.
34. Quaranta L. Congenital glaucoma associated with Rubinstein-Taybi syndrome / L. Quaranta, C.A. Quaranta // Acta Ophthalmol. Scand. — 1998. — Vol. 76 (1). — P. 112—113.
35. Roelfsema J.H. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview / J.H. Roelfsema, D.J. Peters // Expert Rev. Mol. Med. — 2007. — Aug 20, Vol. 9 (23). — P. 1—16.
36. Rubinstein J.H. Broad Thumb-Hallux (Rubinstein-Taybi) Syndrome 1957—1988 / J.H. Rubinstein // Am. J. Med. Genet. (Suppl.). — 1990. — Vol. 6. — P. 3—16.
37. Rubinstein J.H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities / J.H. Rubinstein, H. Taybi // Am. J. Dis. Child. — 1963. — Vol. 105. — P. 88—108.
38. Rubinstein Taybi Syndrome in the Netherlands / R. Hennekam, M.J. Van den Boogaard, B. Sibbles, H. Van Spijker //

- Am. J. Med. Genet (Suppl). — 1990. — Vol. 6. — P. 17—29.
39. Rubinstein—Taybi syndrome (CREBBP, EP300) / M. van Belzen, O. Bartsch, D. Lacombe [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. — 2011. — Vol. 19 (1). — P. 121.
40. Rubinstein—Taybi syndrome associated with Chiari type I malformation caused by a large 16p13.3 microdeletion: A contiguous gene syndrome? / C. Wojcik, K. Volz, M. Ranola [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 2010. — Vol. 152A, Issue 2. — P. 479—483.
41. Rubinstein—Taybi syndrome associated with Dandy—Walker cyst. Case report in a newborn / D. Mazzone, A. Milana, G. Pratico, G. Reitano // J. of Perinatal Medicine. — 1989. — Vol. 17 (5). — P. 381—384.
42. Rubinstein—Taybi syndrome medical guidelines / S. Wiley, S. Swayne, J.H. Rubinstein [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 2003. — Vol. 119A, Issue 2. — P. 101—110.
43. Rubinstein—Taybi syndrome with normal FISH result and CREBBP gene analysis: a case report / S. Balci, M.A. Ergun, E.B. Yuksel—Konuk, O. Bartsch // Turk. J. Pediatr. — 2008. — Vol. 50 (3). — P. 265—268.
44. Rubinstein—Taybi syndrome: Clinical profile of 11 patients and review of literature / S. Kumar, R. Suthar, I. Panigrahi, R.K. Marwaha // Indian J. Hum. Genet. — 2012. — Vol. 18 (2). — P. 161—166.
45. Stef M. Spectrum of CREBBP gene dosage anomalies in Rubinstein—Taybi syndrome patients / M. Stef, D. Simon, B. Mardrossian // Eur. J. Hum. Genet. — 2007. — Vol. 15. — P. 843—847.
46. Stevens C.A. Cardiac abnormalities in the Rubinstein—Taybi syndrome / C.A. Stevens, M.G. Bhakta // Am. J. Med. Genet. — 1995. — Nov. 20, Vol. 59 (3). — P. 346—348.
47. Stevens C.A. Growth in the Rubinstein—Taybi syndrome / C.A. Stevens, R.C. Hennekam, B.L. Blackburn // Am. J. Med. Genet. Suppl. — 1990. — Vol. 6. — P. 51—55.
48. Submicroscopic deletion of chromosome 16p13.3 in patients with Rubinstein—Taybi syndrome / L. Taine, C. Goizet, Z. Qi Wen [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 78, Issue 3. — P. 267—270.
49. Van Genderen M.M. Ocular features in Rubinstein—Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature / M.M. van Genderen, G.F. Kinds, F.K. Riemsdag // Br. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 84 (10). — P. 1177—1184.

### Синдром Рубинштейна—Тейби в педиатрической неврологии

**А.А. Шевченко**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Резюме.** Приведены основные сведения о редкой врожденной мультисистемной генетической патологии, обязательным компонентом которой является тяжелое поражение центральной нервной системы и прогрессирующий характер умственной отсталости, — синдром Рубинштейна—Тейби. Рассмотрены современные клинико-диагностические, неврологические и генетические аспекты данного синдрома. Описан клинический случай пациентки с этой патологией, проходившей обследование и лечение в клинике детской психоневрологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

**Ключевые слова:** синдром Рубинштейна—Тейби, клиника, диагностика, пренатальная диагностика.

### Rubinstein—Taybi syndrome in pediatric neurology

**O.A. Shevchenko**

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Summary.** In this article present the basic information about a rare congenital multisystem genetic pathology Rubinstein—Taybi syndrome. The mandatory component of syndrome is a severe lesion of the central nervous system and the progressive character of mental retardation. It was considered the modern clinical, diagnostic, neurological and genetic aspects of this syndrome. There were described clinical case of the patient with this pathology during examination and treatment in the department of children's psychoneurology of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology National academy of medical sciences of Ukraine.

**Key words:** Rubinstein—Taybi syndrome, clinic, diagnostics, prenatal diagnostics.

### Сведения об авторах:

**Шевченко Александр Анатольевич** — канд. мед. н., ст. н. сотр. отделения детской психоневрологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-62-24; e-mail: aashevchenko@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.09.2013 г.