

УДК 616.89-008.438.3-056.7

Л.Г. Кирилова¹, О.О. Юзва¹, О.О. Мірошников¹, О.В. Радзіховська²

Синдром Кабукі як причина генетично детермінованої затримки психомоторного розвитку та розладів аутистичного спектра

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна²НДСЛ «ОХМАТДИТ», медико-генетичний центр, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.1(69):103-108; doi 10.15574/PP.2017.69.103

Синдром Кабукі є рідкісним непрогресуючим генетичним захворюванням, яке характеризується поєднанням фенотипічних ознак. Основні симптоми включають у себе риси обличчя, які нагадують макіяж акторів театру Кабукі, розумову відсталість, затримку мовленнєвого розвитку, постнатальну затримку росту, скелетні аномалії, особливості дерматогліфіки, також можуть поєднуватися з розладами аутистичного спектра. Пацієнти з цим захворюванням можуть привернути до себе увагу як педіатрів, так і інших фахівців (неврологів, психіатрів, ортопедів, ендокринологів).

Наведений нами випадок ілюструє проблему складності в діагностиці розладів аутистичного спектра в дітей. Розлад аутистичного спектра в більшості випадків розвивається в структурі генетичних синдромів або інших рідкісних захворювань. Детальний огляд дитини із симптомами розладу аутистичного спектра може допомогти у встановленні правильного діагнозу, виборі тактики подальшого спостереження, лікування та реабілітації пацієнтів.

Ключові слова: синдром Кабукі, орфанні захворювання, розлади аутистичного спектра, затримка психомоторного розвитку.

Kabuki syndrome as the cause of genetically determined delay of movement and mental development and autism spectrum disorders

L. Kyrylova¹, O. Yuzva¹, O. Miroshnykov¹, O. Radzihovska²¹ SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv² The National Children Specialized Hospital «OHMATDET», Kyiv, Ukraine

Kabuki syndrome is a rare non-progressive genetic disease and characterized by a combination of phenotypic traits. The main symptoms of the pathology are facial features that resemble the make-up of Kabuki actors, mental retardation, delay of speech and movement development, postnatal growth retardation, skeletal abnormalities, dermatoglyphic features, and can also be symptoms of autism spectrum disorder. Patients with this disease can attract attention of pediatricians, as well as others specialists such as neurologists, psychiatrists, orthopedists, endocrinologists.

Herein we presented the case that illustrates the diagnostic complexity of autism spectrum disorder in children. Autism spectrum disorder in most cases can occur in the structure of genetic syndromes or other rare diseases. A detailed examination of the child with symptoms of autism spectrum disorder can help in establishing the correct diagnosis, tactics of follow-up and patient rehabilitation.

Key words: Kabuki syndrome, orphan disease, autism spectrum disorder, delay of movement and mental development.

Синдром Кабукі как причина генетически детерминированной задержки психомоторного развития и расстройств аутистического спектра

Л.Г. Кирилова¹, А.А. Юзва¹, А.А. Мирошников¹, Е.В. Радзіховська²¹ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ, Україна²НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Київ, Україна

Синдром Кабукі являється рідким непрогресуючим генетичним захворюванням, которое характеризуется сочетанием фенотипических признаков. Основные симптомы включают в себя черты лица, напоминающие макияж актеров театра Кабуки, умственную отсталость, задержку психоречевого развития, постнатальную задержку роста, скелетные аномалии, особенности дерматоглифики, также могут сочетаться с расстройствами аутистического спектра. Пациенты с этим заболеванием могут привлечь к себе внимание как педиатров, так и других специалистов (неврологов, психиатров, ортопедов, эндокринологов).

Представленный нами случай иллюстрирует проблему сложности в диагностике расстройств аутистического спектра у детей. Расстройство аутистического спектра в большинстве случаев развивается в структуре генетических синдромов или других редких заболеваний. Детальный осмотр ребенка с симптомами расстройства аутистического спектра может помочь в постановке правильного диагноза, выборе тактики дальнейшего наблюдения, лечения и реабилитации пациентов.

Ключевые слова: синдром Кабуки, орфанные заболевания, расстройства аутистического спектра, задержка психомоторного развития.

Вступ

Одним із пріоритетних завдань відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та органними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» є вивчення рідкісних (раритетних), або так званих орфанних (сирітських) захворювань. Термін «орфанні хвороби» вперше введений у 1983 р. та охоплює захворювання, частота яких не перевищує 5 випадків на 10 тис. осіб. У США орфанними визнають захворювання, на яке хворіє 1 людина з 1500, в Японії — 1 з 2500, в Україні — 1 на 2000 [1, 19].

За даними Європейського комітету експертів із рідкісних захворювань (EUCERD),

загальна кількість різних орфанних хвороб у світі сягає 8 тис. Встановлено, що 80% рідкісних захворювань обумовлені генетичними причинами [23].

Особливість більшості орфанних захворювань полягає у відсутності лабораторних методів їх підтвердження. Таким чином, основою для їх діагностики переважно є специфічна сукупність клініко-фенотипових ознак.

Щодо орфанних захворювань спостерігається низький рівень обізнаності серед спеціалістів різних країнах, можливо, через те, що такі патології «маскуються» під відомі хвороби. Лікарі повинні розширювати власний кругозір у сфері рідкісних нозологій, які можуть бути причиною

поширених у дитячій практиці неврологічних синдромів. У свій час видатний невролог професор Євтушенко С.К. стосовно раритетних захворювань зазначив: «Якщо такі захворювання є в Європі, то вони є і в нашій країні» [24].

З іншого боку, у світі щорічно зростає кількість хворих із розладами аутистичного спектра (РАС). Даній групі порушень приділяється значна увага як науковців, так і практичних лікарів. Однією з причин зростання рівня захворюваності на РАС є гіпердіагностика цієї нозології. РАС є гетерогенною групою патологічних станів, що може об'єднувати дітей з надзвичайно різними проявами поведінкових і психічних порушень. Таким чином, РАС є так званим «терміном-парасолею», який покриває сотні неврологічних синдромів, що мають характерні аутистичні симптоми, але можуть мати різноманітні причини, тактику лікування і прогноз [2].

У даній публікації звертаємо увагу на синдром Кабукі — рідкісне, непрогресуюче генетичне захворювання, яке характеризується фенотиповими рисами, затримкою психомовленневого розвитку та аутистикоподібною симптоматикою. У клінічній практиці діагноз синдрому Кабукі встановлюється за наявності чотирьох із п'яти клінічних діагностичних ознак: характерні риси обличчя, скелетні аномалії, затримка психомовленневого розвитку, дефіцит росту, дерматогліфічні аномалії. Генетичні дослідження проводяться для виключен-

ня інших захворювань із подібною симптоматикою [6, 8].

Історична довідка

Уперше даний синдром був описаний японськими лікарями N. Niikawa та Y. Kuroki у 1981 р. і отримав назву «синдром гриму Кабукі» через наявність фенотипових рис обличчя, які нагадують вигляд акторів театру Кабукі [8]. Актори японського театру Кабукі мають характерний вираз обличчя (рис. 1). В англійській літературі можна зустріти епонімічну назву даного синдрому «Niikawa-Kuroki syndrome». У номенклатурі орфанних захворювань синдром Кабукі знаходиться під кодом ORPHA 2322, а в класифікації МКХ-10 має шифр Q87.0.

Поширеність синдрому Кабукі становить близько 1 на 32 тис. населення. Випадки даного захворювання спочатку були описані тільки в Японії. У 1990 р. з'явилися повідомлення про випадки в Європі та США [8, 21]. Станом на 2011 р. у світі виявлено близько 350 дітей із синдромом Кабукі [15].

Клінічні ознаки

Автори першого опису даного синдрому N. Niikawa та Y. Kuroki серед основних клініко-фенотипових ознак виділяють:

- своєрідні риси обличчя;
- скелетні аномалії;
- затримка психомовленневого розвитку;
- дефіцит росту;
- дерматогліфічні аномалії.

При встановленні даного синдрому в пацієнтів можуть спостерігатися інші симптоми ураження органів і систем організму, але вони не відіграють ролі у встановленні діагнозу.

Перше, що привертає увагу лікаря при огляді пацієнта із синдромом Кабукі, — це обличчя. Дослідники даного синдрому N. Niikawa та Y. Kuroki незалежно один від одного детально описали обличчя хворих дітей: мікроцефальна форма голови, брови аркоподібної форми зі згущенням по центру або розрідженням латеральної частин, гіпертелоризм, подовжені очні щілини, довгі густі вії, виворіт латеральної частини нижньої повіки, коротка приплюснута форма носа, виступаючі або деформовані вухні раковини, мікрогнатія, стоншена верхня губа та готичне піднебіння, можливі аномалії зубів із формуванням неправильного прикусу, недостатній ріст волосся на потилиці, шкіра з проявами гіпереластичності, на щоках характерний рум'янець, що нерідко сприймається як прояв алергії [13]. Саме через своєрідні риси обличчя синдром спочатку набув назви «гриму



Рис. 1. Фото актора театру Кабукі (Lucie Folan, Stars of the Tokyo stage. Natori Shunsen's kabuki actor prints) [18]

Кабуки», тобто вигляд артиста японського театру, але з часом частка «гриму» була вилучена з назви.

Серед скелетних аномалій найчастіше зустрічаються аномалії швів черепа (коронарний або лобний синостоз), аномалії хребта (ранній сколіоз, лордоз), можливі аномалії хребців, лопаток і ребер, аномалії кисті (брахідактилія, клинодактилія), часті вивихи або підвивихи суглобів [12].

Затримка психомовленнєвого розвитку в пацієнтів із синдромом Кабуки зустрічається у 100% випадків, але зазвичай не є тяжкою. Інтелектуальний дефіцит може перебувати в межах від легкого ступеня до помірного. У пацієнтів жіночої статі частіше зустрічається нижчий рівень IQ. Описано декілька випадків наявності в дітей із синдромом Кабуки аутистико-подібної поведінки, зокрема, затримки мовленнєвого розвитку з асоціальною поведінкою, проявами агресії або аутоагресії, відсутністю зорового контакту, сюжетної гри, з гіперактивністю та стереотипними рухами [2, 22].

Серед неврологічних проявів при захворюванні можуть спостерігатися м'язова гіпотонія, одно- або двобічний птоз, страбізм, ністагм, координаторні порушення. Зазвичай у таких дітей відмічається затримка розвитку стато-кінетичних навиків. Також у пацієнтів із синдромом Кабуки часто діагностуються епілептичні напади. У більшості випадків пацієнти страждають на фокальні форми епілепсії, але на сьогодні не з'ясована етіологічна причина розвитку епілептичних нападів. Характерним для дітей з епілептичними нападами є наявність міжкітатальних вогнищевих епілептиформних змін на ЕЕГ, локалізованих переважно у скронево-потиличних ділянках. Зокрема, Verrotti et al. наведено опис 10 пацієнтів із синдромом Кабуки, які мали епілептичні напади. З них у 8 пацієнтів вдалося досягти контролю над нападами, переважно за допомогою препаратів вальпроєвої кислоти, проте у 2 випадках напади залишалися резистентними [3, 7, 14, 15].

У всіх пацієнтів із синдромом Кабуки виявляється дефіцит зросту з відхиленням близько $-2 SD$, що розвивається постнатально протягом перших років життя. Діти з синдромом Кабуки, як правило, народжуються без ознак затримки внутрішньоутробного розвитку. Генез даного стану ще не з'ясований. Останні дослідження Schott et al. у дітей з дефіцитом зросту при синдромі Кабуки вказують на нормальні показники соматотропного гормону [11].

Ще одним з обов'язкових симптомів при синдромі Кабуки є особливості дерматогліфіки.

Вони включають у себе виступаючі високі фетальні подушечки на кінчиках пальців, збільшення ульнарного радіуса, збільшення радіуса гіпотенара, відсутність пальцевого трирадіуса – єдина складка на долоні [10].

Серед інших патологічних симптомів при синдромі Кабуки можуть бути вади шлунково-кишкового тракту, ЛОР-органів, серцево-судинної системи, проте вони не обов'язкові і зустрічаються не у всіх випадках. Діти із синдромом Кабуки схильні до бронхо-легеневих захворювань із затяжним перебігом. У дівчаток часто діагностується передчасне статеве дозрівання [7, 14].

Етіологія

Стосовно етіології синдрому Кабуки однозначної відповіді сьогодні не існує. У дослідженнях 2010 та 2012 рр. встановлено, що синдром Кабуки викликається мутаціями гену KMT2D (також відомий як MLL2) і гену KDM6A [20]. Від 55% до 80% випадків синдрому Кабуки викликані мутаціями гену KMT2D. Цей ген контролює синтез ферменту лізинспецифічної метилтрансферази 2D, який міститься в багатьох органах і тканинах організму. Лізинспецифічна метилтрансфераза 2D функціонує як гістонова метилтрансфераза. Гістонові метилтрансферази являють собою ферменти, які беруть участь у модифікації білків-гістонів. Гістони приєднуються до ДНК і впливають на її функціонування. Лізинспецифічна метилтрансфераза 2D активує певні гени, які є важливими для розвитку організму [4].

Близько 6% синдрому Кабуки викликані мутаціями KDM6A гену. Як і лізинспецифічна метилтрансфераза 2D, так і лізинспецифічна деметилаза 6A регулюють активність певних генів; дослідження дають змогу припустити, що ці два ферменти працюють разом, щоб контролювати певні процеси, пов'язані з психомоторним розвитком [16].

Генні мутації KMT2D і KDM6A, пов'язані із синдромом Кабуки, призводять до відсутності функціонування відповідного ферменту. Відсутність даних ферментів порушує нормальне метилювання гістонів і активацію специфічних генів у багатьох органах і тканинах організму, унаслідок даних порушень розвивається синдром Кабуки [14, 20].

У деяких пацієнтів із синдромом Кабуки не визначаються мутації генів KMT2D або KDM6A. Причина розвитку даного синдрому в цих пацієнтів не відома. У більшості випадків синдрому Кабуки мутації є спорадичними (de novo) [5, 7].

При синдромі Кабукі, викликаному мутацією гену КМТ2D, характерний аутосомно-домінантний тип успадкування. Але коли спостерігається мутація гену КДМ6А успадкування відбувається за Х-зчепленим домінантним типом [17].

Лікування

На сьогодні не існує специфічного лікування синдрому Кабукі. Терапія спрямована на корекцію конкретних симптомів у дитини. Найбільш результативним є мультидисциплінарний підхід, необхідний для всебічного обстеження та планування тактики лікування дитини [6, 15].

Важливо провести раннє втручання для забезпечення мінімальних проявів когнітивної недостатності та соматичних порушень у дитини. До лікувального процесу залучають спеціальну педагогічну, фізичну і трудотерапію, логопедичну корекцію. Сенсорна інтеграція — терапія, при якій проводять певні сенсорні дії для того, щоб допомогти регулювати реакцію дитини на сенсорні стимули, може використовуватися в деяких випадках. Епілептичні припадки добре контролюються монотерапією препаратами вальпроєвої кислоти. Генетичне консультування необхідне як для дитини, так і для членів її родин [6, 15, 21, 22].

Прогноз

Синдром Кабукі не загрожує життю, загальна тривалість життя порівнянна з середньою в популяції. Раннє втручання, психолого-педагогічна корекція та інклюзія дитини в соціум значно підвищують якість життя [8, 21].

Клінічний випадок

Дівчинка М., 2 р. (46, XX), госпіталізована до відділення дитячої психоневрології зі скаргами матері на затримку в дитини стато-кінетичного розвитку у вигляді відсутності самостійної ходи, відсутності мови (вимовляє 2–3 слова), гіперзбудливості, дефіциту соціальних навичок, відсутності зорового контакту та вказівного жесту, одноманітності інтересів.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від II вагітності, яка перебігала на фоні бронхіту матері у II триместрі. Від I вагітності син народився 5 років, здоровий. Зі слів мами, у дитини відмічалися фокальні міоклонічні судомні напади 1–3 рази на рік після перевтоми. Пологи II, фізіологічні, у термін 38 тижнів. Маса при народженні — 2750 г, довжина тіла — 49 см, оцінка за шкалою Апгар — 7/7 балів, води меконіальні. Дитина після народження була переведена до відділення дитячої реаніма-

ції у тяжкому стані, встановлено діагноз «Вроджена вада розвитку легень, солітарні кісти нижніх часток обох легень, внутрішньоутробний сепсис, двобічна пневмонія». Отримувала специфічну терапію.

Дитина розвивалася із затримкою: голову утримувала з 8 міс., сиділа з 1 року, на момент огляду могла стояти біля опори, похитуючись з боку в бік. Часто хворіла на бронхо-легеневі захворювання зі схильністю до бронхообструкції.

У соматичному статусі: дитина низького зросту — 80 см (-1,5 SD) Шкірні покриви чисті, бліді, шкіра з явищами гіпереластозу. На щоках характерний рум'янець. Низький рівень росту волосся на потилиці. Слизова зіву рожева. Високе готичне піднебіння. Серцеві тони звучні ритмічні. Над легеньми вислуховується жорстке дихання. Має місце аномальна форма лопаток та прояви порушення постави. Живіт м'який, не болісний при пальпації. Фізіологічні відправлення не порушені.

У неврологічному статусі: дитина в свідомості, на огляд реагує збудливо, концентрація уваги знижена, слідкує за предметом короткочасно, команди не виконує, зоровий контакт не тривалий, мова відсутня, наявні стереотипні рухи руками, стоїть невпевнено, хода хитка. Голова мікроцефальної форми, ОГ 44 см. (-2,5 SD). Множинні дизморфічні ознаки (гіпертелоризм, брахідактилія). Спонтанний ністагм, птоз D<S. Тонус м'язів знижений D=S. Сухожилльні рефлексі викликаються D=S, дещо ослаблені. Черевні рефлексі живі. Синдром Бабінського негативний D=S. Чутливих порушень не виявлено. Хода відсутня, стоїть із підтримкою. Менінгеальні симптоми відсутні.

Обстеження в клініці: загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі патологічних — відхилень не виявлено. При ЕЕГ-обстеженні: фонові активність, представлена переважно низькоамплітудними коливаннями тета- і дельта-діапазону, симетрична, регулярна, не виявлено пароксизмальних станів і специфічної епілептиформної активності. За даними обстеження внутрішніх органів: ознаки реактивних змін паренхіми печінки, помірна гепатоспленомегалія. При магнітно-резонансній томографії головного мозку: МР-ознаки множинних перивентрикулярних та субкортикальних вогнищ гліозу як наслідок гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку. Дитина проконсультована пульмонологом: виключена вроджена вада бронхо-легеневого апарату. При ортопедичному обстеженні: дисплазія кістко-

вого скелету, сколіотична постава, гіпоплазія лопаток. При офтальмологічному обстеженні: початкова атрофія зорових нервів обох очей. При медико-генетичному дослідженні проведено тандемну маспектрометрію амінокислот та ацилкарнітинів, в якому не виявлено відхилення від вікових нормативів. Висновок медичного генетика: «Генетично детермінована затримка психомовленнєвого розвитку, з найбільшою ймовірністю має місце синдром Кабукі, успадкування спорадичне». Дитина обстежена мультидисциплінарною командою за участю дитячого психіатра, медичного психолога, логопеда, які підтвердили наявність у дитини РАС (рис. 2–4).

Обговорення

Наведений нами клінічний випадок є неординарним, оскільки на сьогодні існує всього декілька повідомлень про поєднання синдрому Кабукі та РАС [2, 15]. Зокрема, Parisi et al. (Італія) наводять опис трьох дітей із синдромом Кабукі та проявами РАС. Sertcelik et al. (Туреччина) повідомляють про 4-річного хлопчика з відсутністю впорядкованої мови, аутоагресивною поведінкою, неспокоєм, істериками, відсутністю навичок охайності, проявами аутистичноподібної поведінки У дитини з народження спостерігаються резистентні до терапії епілептичні напади, а також дефект міжшлуночкової перегородки. На думку деяких дослідників [12], поведінковий фенотип дітей з синдромом Кабукі характеризується у близько 50% випадків порушеннями соціальної взаємодії, зниженням необхідності в спілкуванні та одноманітністю вподобань, при цьому для таких дітей характерні весела вдача та підвищений настрій. Оскільки затримка психомовленнєвого розвитку характерна для усіх дітей з синдромом Кабукі, багато з них можуть мати прояви поведінки, які нагадують аутистичну. Однак у процесі розвитку дитини аутистичні симптоми можуть зникати, у такому випадку пацієнт із даним синдромом може позбавитися супутнього діагнозу РАС.

Відомо, що генетичні фактори відіграють значну роль у розвитку РАС, однак частка дітей з РАС, які мають встановлений генетичний синдром, порівняно незначна. Наведені нами дані мають спонукати практичного лікаря до активного пошуку етіології РАС у кожному конкрет-



Рис. 2. Синдром Кабукі. Брахідактилія



Рис. 3. Синдром Кабукі. Гіпоплазія лопаток



Рис. 4. Синдром Кабукі. Мікроцефальна форма голови, брови аркоподібною форми зі згущенням по центру та розрідженням латеральної частини, гіпертелоризм, подовжені очні щілини, коротка приплюснута форма носа.

Фото узгоджене з батьками дитини згідно існуючих етичних норм

ному випадку. Раннє встановлення правильного нозологічного діагнозу в дитини з РАС дає змогу розробити програму лікувально-реабілітаційних заходів, яка базується на індивідуальних особливостях і потребах пацієнтів, що в багатьох випадках дає можливість значно підвищити якість життя дитини та її родини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань: Закон України від 15.04.2014 р. № 1213-VII // Відомості Верховної Ради (ВВР). — 2014. — № 26. — Ст. 894.
2. A Child with Kabuki Syndrome and Autism Spectrum Disorder / Sertcelik M. [et al.] // Arch. Neuropsychiatry. — 2016. — Vol. 53. — P. 280—282.
3. A Long-term outcome of epilepsy in Kabuki syndrome / Verrotti [et al.] // Seizure. — 2011. — Oct.; Vol. 20 (8). — P. 650—654. — doi: 10.1016/j.seizure.2011.06.005. Epub 2011 Jul 7.
4. A novel KMT2D mutation resulting in Kabuki syndrome: a case report / Jun Lu, Guiling Mo, Yaojun Ling, and Lijuan Ji. // Mol. Med. Rep. — 2016. — Oct.; Vol. 14 (4). — P. 3641—3645.
5. Absence of deletion and duplication of MLL2 and KDM6A genes in a large cohort of patients with Kabuki syndrome / M. Priolo, L. Micale, B. Agello [et al.] // Mol. Genet. Metab. — 2012. — Nov.; Vol. 107 (3). — P. 627—629.
6. Bethany D Kasdon. Kabuki syndrome: diagnostic and treatment considerations / Bethany D. Kasdon // Ment. Health Fam. Med. — 2012. — Sep.; Vol. 9 (3). — P. 171—179.
7. Bogershausen N. Unmasking Kabuki syndrome / N. Bogershausen, B. Wollnik // Clin. Genet. — 2013. — Vol. 83. — P. 201—211.
8. Bokinni Y. Kabuki syndrome revisited / Y. Bokinni // J. Hum. Genet. — 2012. — Apr.; Vol. 57 (4). — P. 223—227.
9. Expressive language in children with Kabuki syndrome / T. Defloor, J. van Borsel [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2005. — Vol. 132A. — P. 256—259.
10. Further evidence for autosomal dominant inheritance and ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome / W. Courtens, A. Rassart, J.-J. Stene, E. Vamos // Am. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 93. — P. 244—249.
11. Growth Hormone Stimulation Tests in Children with Kabuki Syndrome / D.A. Schott [et al.] // Horm Res Paediatr. — 2016. — Sep. 21.
12. How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome? MLL2 testing in 116 patients, review, and analyses of mutation and phenotypic spectrum / S. Banka, R. Veeramachaneni [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. — 2012. — Vol. 20. — P. 381—388.
13. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: A study of 62 patients / N. Niikawa, Y. Kuroki [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 1988. — Vol. 31. — P. 565—589.
14. Kabuki syndrome genes KMT2D and KDM6A: functional analyses demonstrate critical roles in craniofacial, heart and brain development / P.M. Van Laarhoven, L.R. Neitzel [et al.] // Hum. Molec. Genet. — 2015. — Vol. 24. — P. 4443—4453.
15. Kabuki syndrome with epilepsy: clinical case / N.Y. Borovikova, K.S. Borovikov, K.Y. Mukhin, M.B. Mironov // Epilepsy and Paroxysmal Statuses. — 2011. — Vol. 3 (4). — P. 8—13.
16. KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome / N. Miyake, S. Mizuno, N. Okamoto [et al.] // Hum. Mutat. — 2013. — Jan.; Vol. 34 (1). — P. 108—110.
17. Lederer D, Shears D, Benoit V, Verellen-Dumoulin C, Maystadt I. A three generation X-linked family with Kabuki syndrome phenotype and a frameshift mutation in KDM6A // Am. J. Med. Genet. A. — 2014. — May; Vol. 164A (5). — P. 1289—1292.
18. Lucie Folan, Stars of the Tokyo stage / Lucie Folan. — Natori Shunsen's Kabuki actor prints. University of Washington Press, 2012. — 114 p.
19. McCabe C. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? / C. McCabe, K. Claxton, A. Tsuchiya // BMJ. — 2005. — Oct. 29; Vol. 331 (7523). — P. 1016—1019.
20. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome / N. Miyake, E. Koshimizu, N. Okamoto [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2013. — Sep.; Vol. 161A (9). — P. 2234—2243.
21. Molecular analysis, pathogenic mechanisms, and readthrough therapy on a large cohort of Kabuki syndrome patients / L. Micale [et al.] // Hum. Mutat. — 2014. — Vol. 35. — P. 841—850.
22. Parisi L. Autism spectrum disorder in Kabuki syndrome: clinical, diagnostic and rehabilitative aspects assessed through the presentation of three cases / L. Parisi, T. Di Filippo, M. Roccella // Minerva Pediatr. — 2015. — Aug.; Vol. 67 (4). — P. 369—375.
23. Puiu M. Rare diseases, from European resolutions and recommendations to actual measures and strategies / M. Puiu, D. Dorica // Maedica (Buchar). — 2010. — Apr.; Vol. 5 (2). — P. 128—131.
24. Yevtyshenko S.K. On the anniversary our teacher / S.K. Yevtyshenko // International Neurological Journal. — 2011. — Vol. 2 (40).

Сведения об авторах:

Кирилова Людмила Григорьевна — д.мед.н., научный руководитель отделения психоневрологии для детей первых трех лет с перинатальными поражениями нервной системы ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-24.

Юзва Александр Александрович — н.с. отделения психоневрологии для детей первых трех лет с перинатальными поражениями нервной системы ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Мирошников Александр Александрович — н.с. отделения психоневрологии для детей первых трех лет с перинатальными поражениями нервной системы ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Радзиховская Елена Владимировна — врач медико-генетического центра НДСБ «ОХМАТДЕТ». Адрес: г. Киев, ул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-31-06.

Статья поступила в редакцию 23.02.2017 г.