

*Ж.Г. Левиашвили<sup>1</sup>, И.В. Аничкова<sup>1</sup>, Н.Л. Леви<sup>1</sup>, О.В. Любимова<sup>1</sup>,  
Д.А. Лебедев<sup>1</sup>, Л.А. Лысенко<sup>1</sup>*

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК ПРИ СИНДРОМЕ RUBINSTEIN–TAYBI

*Zh.G. Leviashvili, I.V. Anichkova, N.L. Levi, O.V. Lyubimova, D.A. Lebedev,  
L.A. Lysenko*

## FEATURES OF PATHOLOGY OF KIDNEYS AT THE SYNDROME RUBINSTEIN–TAYBI

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

### РЕФЕРАТ

В статье описаны клинические проявления патологии органов мочевой системы (врожденная аномалия развития почек: уретерогидронефроз двусторонний, ПМР IV–V; обструктивный пиелонефрит с прогрессированием в ХБП 3А ст) у пациентки 6 лет с синдромом Rubinstein–Taybi (RSTS). Обсуждена характерная для данного синдрома врожденная аномалия многих органов и систем.

**Ключевые слова:** синдромом Rubinstein–Taybi, аномалия развития почек, дети.

### ABSTRACT

The article described the clinical manifestation of pathology of the urinary system (congenital anomaly of the kidneys: ureterohydronephrosis bilateral, PMR IV-V; obstructive pyelonephritis with progression in CKD to 3A of St) the patient of 6 years with Rubinstein–Taybi (RSTS) syndrome.

**Key words:** Rubinstein–Taybi, congenital anomaly of kidneys, children.

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром Rubinstein–Taybi (RSTS, OMIM 180849) (амстердамская карликовость), с аутосомно-доминантным типом наследования. Синдром характеризуется генетической гетерогенностью, связан с мутациями в генах *CREBP* (HSA16p13.3) и *EP300* (HSA22q13), картированных на 16p13 0,3 и 22q13 0,2 хромосомах, кодирующих CREB-связывающий белок и гистон-ацетилтрансферазу соответственно [1–3].

Впервые J.H. Rubinstein и H. Taybi (1963) сообщили о синдроме, характеризующемся задержкой психического развития, широкими пальцами рук и ног, а также дисморфизмом лица. В последующих описаниях синдрома отмечены патология почек. Частота встречаемости синдрома Rubinstein–Taybi – 1 на 100 000–125 000 [4]. Клинически проявляется значительным отставанием в росте и массе тела больных, уменьшенным, брахицефальной струк-

туры черепом, аномалией верхних конечностей: кисти небольших размеров, короткий второй палец и проксимально расположенный первый палец, искривленный пятый, синдактилия стоп. При осмотре обращают на себя внимание гипертрихоз, резко выраженный в области спины и поясницы, мраморность кожи, краснота кончика носа, цианоз носогубного треугольника. Характерны умственная отсталость, стремление к аутоагрессии и склонность к стереотипным движениям, высокая частота патологии почек [1–5].

Особенности поражения органов и систем при синдроме представлены в таблице.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка Н., 6 лет 4 мес (13.09.2007 г.р.) обследована в нефрологической клинике СПбГПМУ.

Из анамнеза установлено, что ребенок от третьей беременности, протекавшей с гестозом, пиелонефритом. Антенатально при проведении УЗИ диагностирована двусторонняя пиелоктазия. Девочка родилась на 38-й неделе с массой тела 3,100 г, рост 52 см. В периоде новорожденности диагностирова-

Левиашвили Ж.Г. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета СПбГПМУ. Тел.: (812) 416 52 86, E-mail: jannalevi@gmail.com

### Поражение органов и систем у детей с синдромом Rubinstein–Taybi (составлено по данным литературы) [1–6]

Органы и системы	Клинические проявления
Глаза, уши	Косоглазие, птоз, обструкция носослезного протока, катаракта, колобома, нистагм, глаукома, аномалии роговицы, высокая частота дисфункции сетчатки
Сердечно-сосудистая система	Врожденные пороки сердца у 1/3 пациентов
Органы мочевой и половой системы	Аномалии развития почек: дисплазия, удвоение, гипоплазия, атрезия/стеноз мочеточника, агенезия почки, нефромегалия, пиелонефрит, крипторхизм в 100% у мальчиков
Костно-мышечная система	Сколиоз, эпифизеолиз, аномалии шейных позвонков, низкорослость (средний рост составляет около 153,1 см у мальчиков; у девочек 146,7 см), избыточная масса тела
Стоматологические проблемы	Скученность зубов, неправильный прикус, кариес, гиподонтия, гипердонтия
Синдром сонного апноэ	Комбинация узкого неба, микрогнатии, гипотонии, ожирения
Интеллект	Задержка развития: начинают ходить в 2,5 года; первые слова после 2 лет (25 мес), приучение к туалету к 5 годам (62 мес), задержка речи у 90% детей, средняя IQ 36–51
Поведение	Снижение концентрации внимания, импульсивность и капризность, аутичное поведение, гиперактивность, самоповреждение, периодически агрессивное поведение
Опухоли	Склонность к образованию келоидных рубцов при минимальных травмах кожи менингиомы, пиломатриксомы, рабдомиосаркомы, феохромоцитомы, нейробластомы, медуллобластомы, олигодендроглиомы, лейкосаркомы, семиномы, одонтомы, хористомы и лейкоз

ны вторичный пиелонефрит, уретерогидронефроз с обеих сторон, ПМР IV ст с обеих сторон. Установлен Фолевский катетер, на котором находилась до 1 года, отмечена положительная динамика. В возрасте 8 мес при повторном обследовании по поводу обострения пиелонефрита диагностирован ПМР III ст с обеих сторон, ХБП I ст. У пациентки установлены перинатальная микроцефалия, задержка психомоторного развития, кисты височной доли слева (по УЗИ мозга), множественные стигмы дисэмбриогенеза. Учитывая тяжелую сопутствующую патологию с поражением нескольких систем, в возрасте 2 лет генетиком диагностирован синдром Rubinstein–Taybi (Рубинштейна–Тейби)

В 2 года 7 мес при обследовании отмечено снижение СКФ по формуле Шварца 58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (мочевина 9,0 ммоль/л, креатинин 0,072 ммоль/л), ПМР II–III ст. Учитывая частые рецидивы, в возрасте 4 лет проведена эндоскопическая коррекция реф-

люкса (ЭКР), отмечена положительная динамика. В возрасте 5 лет 3 мес потребовалась повторная ЭКР. У девочки отмечалось повышение мочевины 14,4 ммоль/л, креатинина 0,108 ммоль/л, снижение СКФ (по клиренсу эндогенного креатинина в формуле Шварца) 39,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В анамнезе частые ОРВИ, отиты, бронхиты. В дальнейшем в возрасте 5 лет 10 мес при проведении контрольного УЗИ: гидронефроз почек с обеих сторон, слева чашечки расширены до 10 мм, справа – лоханка сократилась до 7–8 мм, гелевые имплантаты визуализируются отчетливо за мочевым пузырем.

Обращают на себя внимание выраженная задержка психомоторного и физического развития у девочки в возрасте 6 лет 5 мес (рост 88 см, масса тела 12,8 кг). Выявлены анемия нормохромная, железодефицитная (эритроциты  $4,88 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 109 г/л, железо сывороточное 4,2 г/л); лейкоцитоз, лимфоцитоз, мочевины 7,0 ммоль/л,

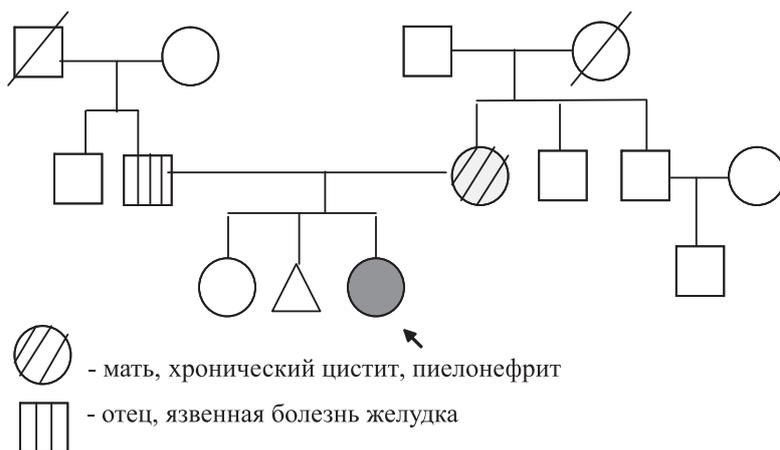


Рис. 1. Фрагмент родословной семьи пациентки Н. (03.04.1993 г.р.).



Рис. 2. Микционная цистография – пассивный двусторонний ПМР V ст. (возраст пациентки 5 лет 12 мес).

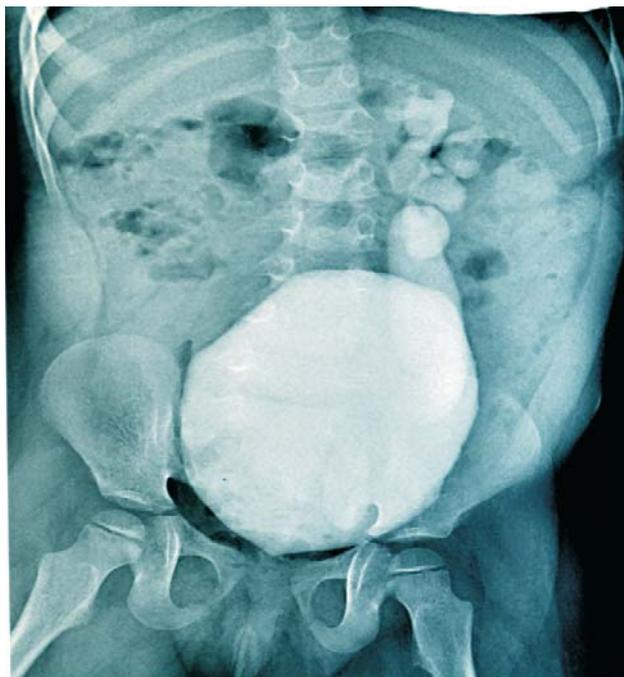


Рис. 3. Контрольная цистография ПМР V ст. слева, мочевого пузыря больших размеров, неправильной формы (возраст пациентки 6 лет 4 мес).

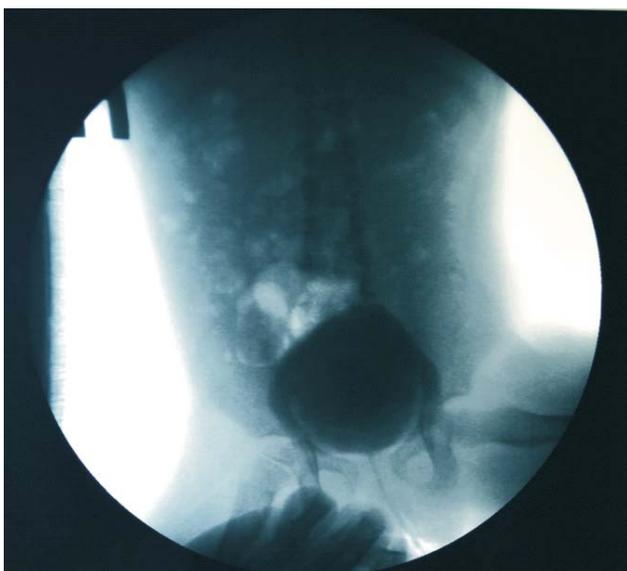


Рис. 4. Контрольная динамическая рентгеноцистоскопия: данных за ПМР не выявлено, мочевого пузыря с четкими неровными контурами, неправильной формы (возраст 6 лет 4 мес).

мочевая кислота 0,29 ммоль/л, креатинин 0,087 ммоль/л, лейкоцитурия, протеинурия 0,15 г/сут., СКФ по формуле Шварца 49,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, СКФ в пробе Реберга 43 мл/мин, канальцевая реабсорбция 97,5%.

Через 6 мес, по данным контрольной цистографии, на пассивном снимке выявлен ПМР V ст. слева, справа данных за рефлюкс не получено. По результатам УЗИ отмечена положительная динамика (частичное сокращение ЧЛС и мочеточника справа).

Динамическая реносцинтиграфия почек проводилась с использованием препарата – «технемаг» – <sup>99m</sup>Tc, в дозе 40 МБк и выполнена при анестезиологическом пособии. Параметры нефрограммы: относительная функция 41%, T max – 11 мин, T ½ – левой почки, относительная функция 59%, T max – 6,3 мин, T ½ более 26 мин правой почки. Удлинено поглощение тубулотропного РФП, эвакуация резко замедлена, неравномерная; повышенное накопление РФП в печени свидетельствует от почечной недостаточности. По результатам статической нефросцинтиграфии определяются два очага нефросклероза в левой почке.

Выполнена цистоскопия: при осмотре мочевого пузыря отмечено отсутствие воспалительных изменений слизистой оболочки, устье правого мочеточника щелевидное, расположено на правой стенке мочевого пузыря (выраженная латерализация), левое – в углу тригонума, атоничное, не зияет. Проведено эндоскопическое лечение ПМР слева в третий раз (в возрасте 6 лет 4 мес).

По данным контрольного УЗИ не выявлено острого нарушения оттока мочи из левой коллекторной системы, имплант в правильной позиции. Обострения пиелонефрита в послеоперационном периоде не отмечено. При контрольной динамической рентгеноцистоскопии ПМР не диагностировано.

На основании клинико-лабораторных данных,

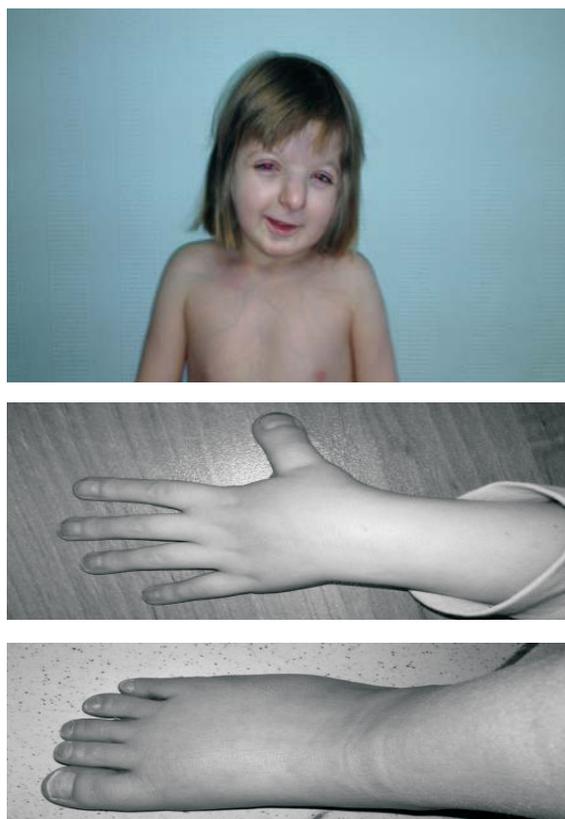


Рис. 5. Внешний вид пациентки с синдромом Rubinstein–Taybi. а – дисморфизм лица; б – дисморфизм кистей и стоп.

объективного обследования можно выделить поражение многих органов и систем у пациентки.

1. Костно-мышечная система: дефицит роста (соответствует росту 3-летнего ребенка 2 перцентили), микроцефалия (окружность головы 40 см при N 50,3 см; окружность груди 48 см при N 115–150 см), череп брахицефальной структуры:

а) дисморфизм лица: высокоизогнутые брови, длинные ресницы, косой разрез глаз, широкая носовая перегородка, клювообразный нос, отмечается также готическое небо, мягкая микрогнатия, что объясняет нарушение носового дыхания у ребенка и синдром сонного апноэ;

б) неправильный рост зубов, нарушение прикуса, кариес;

в) аномалии строения верхних конечностей: кисти небольших размеров, короткий второй палец, проксимально расположенный первый палец, широкий с выраженными углами на руках и ногах (рис. 5).

2. Органы чувств: глаза – стеноз носослезного протока, дакриоцистит, эпикантус, гипертелоризм, дисфункция сетчатки в виде незначительных дистрофических изменений: сложный гиперметропический астигматизм, частичная атрофия дисков зрительного нерва, уши – нейросенсорная тугоухость.

3. Сердечно-сосудистая система – малые аномалии развития сердца – хордальный шум за счет изменения положения хорд желудочков сердца.

4. Органы мочевой системы: уретерогидронефроз двусторонний, ПМР IV–V ст; вторичный обструктивный пиелонефрит; ХБП С 3А ст.

5. Умственная отсталость, задержка развития, ходит с 3 лет, приучение к туалету к 5 годам, выраженная задержка речи – аллалия.

6. Поведение: снижение концентрации внимания, импульсивность и капризность, гиперактивность, гримасничанье и ненормальная улыбка.

На основании выше перечисленного, установлен диагноз синдром Rubinstein–Taybi.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили описание синдрома Rubinstein–Taybi у девочки Н. (13.09.2007 г.р.). Диагноз установлен на основании характерных клинических проявлений: выраженный дефицит роста (соответствует росту 3-летнего ребенка – 2 перцентиль) микроцефалия; дисморфизм лица – с высокоизогнутыми бровями, длинными ресницами, косым разрезом глаз, широкой носовой перегородкой, клювообразным носом, аномалии строения верхних конечностей: кисти небольших размеров, короткий второй палец, проксимально расположенный первый палец, широкий с выраженными углами на руках и ногах, сколиоз поясничного отдела, также вышеописанных клинических проявлений.

R.C.M. Hennekam и соавт. (1990) в наблюдении 45 пациентов с синдромом Rubinstein–Taybi отметили широкий первый палец ладоней, стоп (halluces) [1–4, 7]. В работах авторов описаны ортопедические проблемы (искривление позвоночника, болезни Легг–Пертеса, эпифизеолизом и аномалиями шейных позвонков) [8–10]. В представленном наблюдении у девочки выраженная задержка роста, проксимально расположенный первый палец, широкий с выраженными углами на руках и ногах, сколиоз.

Готическое небо, мягкая микрогнатия являются характерными особенностями синдрома и объясняют нарушение носового дыхания и сонного апноэ у ребенка. A. Bloch-Zupanetal (2007) обобщены стоматологические особенности у 40 больных с синдромом Rubinstein–Taybi в возрасте от 4 до 30 лет, которые проявлялись аномалиями числа зубов, гипоплазией эмали, искривлением и неправильным ростом зубов, неправильным прикусом. Авторы заключают, что зубные аномалии могут помочь в диагностике синдрома Rubinstein–Taybi [11–13]. В нашем наблюдении стоматологическая патология

у пациентки представлена неправильным ростом, искривлением, снижением числа зубов, нарушением прикуса.

Почечные нарушения при данном синдроме встречаются часто, представлены дисплазией, удвоением, гипоплазией, агенезией почек, эктопией/подковообразной почкой, атрезией/стенозом мочеточника [1, 3, 6, 14–17].

С.А. Stevens и соавт. (2009) отметили у мальчиков крипторхизм в 100% [3].

В представленном наблюдении у пациентки диагностирована врожденный уретерогидронефроз с 2 сторон, ПМР IV–V ст, с развитием обструктивного пиелонефрита, с исходом в ХБП С 3А ст к 6,5 годам.

У девочки глазная патология (стеноз носослезного протока, дакриоцистит, эпикантус, гипертелоризм, дисфункция сетчатки в виде незначительных дистрофических изменений, сложный гипермитропический астигматизм, частичная атрофия дисков зрительного нерва) укладывается в синдром Rubinstein–Taybi. Глазные аномалии описаны в литературе (обструкция носослезного канала, врожденная глаукома и рефракции, дисфункция сетчатки, косоглазие, птоз, катаракта, колобома, нистагм, аномалии роговицы) [1, 2]. N.S. Levy (1976) диагностировал у детей при синдроме Rubinstein–Taybi врожденную глаукому [18]. M.L. Guion-Almeida, A. Richieri-Costa (1992) описали агенезию мозолистого тела, колобомы радужки и мегаколон у мальчика с синдромом Rubinstein–Taybi [19]. Выявлена нейросенсорная тугоухость у пациентки, что описано в литературе [1, 2, 3, 6].

Для синдрома Rubinstein–Taybi характерны врожденные пороки сердца [20].

По данным литературы, в 90% у пациентов с синдромом Rubinstein–Taybi регистрируют недостаточность клапанов сердца, МПРС [1]. С.А. Stevens и соавт. (1995) оценивали патологию сердца у 138 пациентов, установив в 32,6% врожденные пороки сердца, в том числе дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, коарктацию аорты, легочный стеноз, двустворчатый аортальный клапан [20]. D. Kanjilal et al (1992) описал легочную гипертензию, митральную регургитацию и артериальный проток, а также гипоплазии правой почки у ребенка 3 мес с задержкой психомоторного развития [21]. В основе этих нарушений лежит соединительнотканная дисплазия, которая рассматривается как результат генетического дефекта или нарушений эмбриогенеза [21, 22]. В нашем наблюдении у пациентки диагностирована малая аномалия развития сердца – хордальный шум за счет изменения

положения хорд желудочков сердца, без нарушения гемодинамики.

Умственная отсталость, снижение концентрации внимания, импульсивность и капризность, гиперактивность, гримасничанье и необычная улыбка с почти полным закрытием глаз характеризуют данный синдром [1–4, 6, 23]. У наблюдаемой нами девочки также отмечены характерные симптомы (см. рис. 5, 6). Другие физические данные могут включать гипермобильность суставов и аномалии кожи (в частности склонность к образованию келоидных рубцов даже при незначительной травме) [1, 2].

Пациенты с синдромом Rubinstein–Taybi имеют повышенный риск образования опухоли. При обследовании более чем 700 пациентов – у 17 злокачественные и у 19 доброкачественные опухоли [24, 25]. Авторы предположили, что у около 5% пациентов развивается новообразование. E. Bonioli, C. Bellini (1992) сообщили об ассоциации синдрома Rubinstein–Taybi с феохромоцитомой у 7-летней девочки [24, 25]. В настоящее время у наблюдаемой нами пациентки не выявлено новообразований.

D.R. Naimietal (2006) предположил, что некоторые пациенты с синдромом Rubinstein–Taybi имеют первичный иммунодефицит, который объясняет повышенную частоту респираторных инфекций у этих больных [26].

Характерной особенностью синдрома Rubinstein–Taybi является то, что врожденные пороки почек и мочевыделительной системы встречаются в ассоциации с системными аномалиями [1–4, 6].

Для определения типа синдрома используют систематику OMIM [1–3, 6]:

180849 Rubinstein–Taybi синдром 1; RSTS1; 600140 CREB-связывающий белок; CREBBP; 602700 E1A-связывающий белок, 300-KD; EP300; 613684 Rubinstein–Taybi синдром 2; RSTS2. CREB-связывающий белок и EP300 показывают очень высокую степень гомологии и оба играют важную роль как транскрипционные ко-активаторы [1, 2].

Установлена генетическая гетерогенность синдрома Rubinstein–Taybi, синдром-1 составляет примерно в 50–70% пациентов, синдром-2 составляет около 3% больных и обусловлен новыми гетерозиготными мутациями в гене EP300 (602700) на хромосоме 22q13 [27, 28].

Синдром Rubinstein–Taybi происходит как результат *denovo* мутации в семье, почти всегда спорадический [28–30].

У пациентов с EP300 мутацией описано более мягкое течение синдрома (неполный синдром Rubinstein–Taybi), особенно скелетных аномалий.

У некоторых из них отсутствовали аномалии рук и ног [27, 31].

Диагноз подтверждает молекулярно-генетическое тестирование. Цитогенетическое или молекулярное тестирование является положительным приблизительно в 55% случаев. Однако яркая внешность с характерными для Rubinstein–Taybi проявлениями позволяет ставить диагноз на основе клинического обследования [32–34].

Диагностический алгоритм синдрома Rubinstein–Taybi (РСТ) включает измерение и оценку антропометрических данных; многопрофильную оценку развития, включая оценку грубой и мелкой моторики, речи / языка, познавательных способностей и профессиональных навыков; осмотр специалистов – врача-окулиста, ЛОР для определения нейросенсорной тугоухости, стоматолога и ортодонта, нефролога, кардиолога с проведением ЭхоКГ, ЭКГ, ортопеда; УЗИ почек, цистографию, экскреторную урографию, оценку функционального состояния почек, консультацию урологов; оценку синдрома апноэ [34]. Важное значение имеют специальное образование и профессиональная подготовка детей с отклонениями в развитии с раннего возраста; коррекция поведения, включая направление к психологу. Стандартная терапия проводится у детей, имеющих аномалии органов мочевой и половой систем, костно-мышечной системы, глазных аномалий, нарушение слуха, пороки сердца, апноэ сна.

Особенностью представленного наблюдения девочки (2007 г. р.) является врожденная аномалия развития почек, уретерогидронефроз двусторонний, ПМР IV–V; обструктивный пиелонефрит с прогрессированием в ХБП 3А ст к 6 годам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Rubinstein–Taybi включает поражение многих органов и систем. Врожденная аномалия почек при данном синдроме нередко прогрессирует в хроническую болезнь почек и обуславливает серьезный прогноз.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. OMIM | # 180849 | Рубинштейн-Тайби СИНДРОМ 1; RSTS1 URL: <http://www.omim.org/entry/180849>
2. Van Belzen M, Bartsch O, Lacombe D, Peters DJ, Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome (CREBBP, EP300). *Eur J Hum Genet* 2011; 19(1): 121
3. Stevens CA. Rubinstein-Taybi Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. *Gene Reviews* 2002; 1993-2013.
4. Hennekam RCM. Rubinstein–Taybi syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2006; 14: 981–985
5. Сазонов А.А. Основы генетики учебное пособие ISBN 2012; 11:202-203
6. Левиашвили ЖГ, Папаян АВ, Савенкова НД. Синдромы сочетанного поражения почек и других систем. В: Папаян

АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста руководство для врачей*. СПб Левша 2008; 5: 149-191

7. Hennekam RCM, Van den Boogaard M-J, Sibbles B J, Van Spijker H G. Rubinstein-Taybi syndrome in the Netherlands. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 6: 17-29
8. Yamamoto T, Kurosawa K, Masuno M, Okuzumi S, Kondo S, Miyama S, Okamoto N, Aida N, Nishimura G. Congenital anomaly of cervical vertebrae is a major complication of Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 135: 130–133
9. Bonioli E, Bellini C, Senes FM, Palmieri A, Di Stadio M, Pinelli G. Slipped capital femoral epiphysis associated with Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin Genet* 1993; 44: 79-81
10. Stevens CA, Carey JC, Blackburn BL. Rubinstein-Taybi syndrome: a natural history study. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 6: 30-37
11. Bloch-Zupan A, Stachtou J, Emmanouil D, Arveiler B, Griffiths D, Lacombe D. Oro-dental features as useful diagnostic tool in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 2007; 143A: 570-573
12. Gardner DG, Girgis SS. Talon cusps: a dental anomaly in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1979; 47: 519-521
13. Davis PJ, Brook AH. The presentation of talon cusp: diagnosis, clinical features, associations and possible aetiology. *Brit Dent J* 1986; 160: 84-88
14. Limwongse C, Cassidy SB. Syndromes and malformations of the urinary tract. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology 5<sup>th</sup> edition* Lippincott Williams and Wilkins 2003; 6: 93-121
15. Limwongse C. Syndromes and Malformations of the Urinary Tract *Pediatric Nephrology Journal of the International Pediatric Nephrology Association* 2009; 121-156
16. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, Scolari F, Perfumo F, Gharavi AG, Ghiggeri GM. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. Review *Pediatric Nephrology Journal of the International Pediatric Nephrology Association* 2007; 10: 1000/s00467-007-0479-1
17. Winter RM, Baraitser M. A catalogue of multiple congenital anomaly syndromes. In Winter RM, Baraitser M. *Multiple Congenital Anomalies A Diagnostic Compendium* ISBN: 1991; 1-672
18. Levy NS. Juvenile glaucoma in the Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Ophthalmol* 1976; 13: 141-143
19. Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Callosal agenesis, iris coloboma, and megacolon in a Brazilian boy with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 43: 929-931
20. Stevens CA, Bhakta MG. Cardiac abnormalities in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 59: 346-348
21. Kanjilal D, Basir MA, Verma RS, Rajegowda BK, Lala R, Nagaraj A. New dysmorphic features in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet* 1992; 29: 669-670
22. Чичко А. Функциональные шумы в сердце у детей. *Мед вестн* 2007; 33: 815-816
23. Stevens CA, Schmitt C, Speraw S. Behavior in Rubinstein-Taybi syndrome. *Proc Gr Genet Ctr* 1999; 18: 144-145
24. Miller RW, Rubinstein JH. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56: 112-115
25. Bonioli E, Bellini C. Rubinstein-Taybi syndrome and pheochromocytoma. *Am J Med Genet* 1992. 44: 386
26. Naimi DR, Munoz J, Rubinstein J, Hostoffer RW. Rubinstein-Taybi syndrome: an immune deficiency as a cause for recurrent infections. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 281-284
27. Zimmerman N, Acosta AMBF, Kohlhasse J, Bartsch O. Confirmation of EP300 gene mutation as a rare cause of Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 837-842
28. Bartsch O, Labonte J, Albrecht B, Wiczorek D, Lechno S, Zechner U, Haaf T. Two patients with EP300 mutations and facial dysmorphism different from the classic Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 181-184
29. Roelfsema JH, White SJ, Ariyurek Y, Bartholdi D, Niedrist D, Papadia F, Bacino CA, den Dunnen JT, van Ommen G-J B, Breuning MH, Hennekam RC, Peters DJM. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and

EP300 genes cause disease. *Am J Hum Genet* 2005;76: 572-580

30. Bartholdi D, Roelfsema JH, Papadia F, Breuning MH, Niedrist D, Hennekam RC, Schinzel A, Peters DJM. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: delineation of the phenotype of the first patients carrying mutations in EP300. *J Med Genet* 2007;44: 327-333

31. Bonioli E, Bellini C. Inheritance of Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32: 559

32. Roelfsema JH, Peters DJM. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview. *Expert Rev Mol Med* 2007;9:1-16

33. Bartsch O, Locher K, Meinecke P, Kress W, Seemanova E, Wagner A, Ostermann K, Rodel G. Molecular studies in 10 cases

of Rubinstein-Taybi syndrome, including a mild variant showing a missense mutation in codon 1175 of CREBBP. *J Med Genet* 2002;39: 496-501

34. Wiley S, Swayne S, Rubinstein JH, Lanphear NE, Stevens CA. Rubinstein-Taybi syndrome medical guidelines. *Am J Med Genet A* 2003;119A:101-110

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 23.01.2014 г.

Принята в печать: 04.04.2014 г.