

Значение достижений медицинской генетики для решения проблемы нарушения развития у детей

Е.А. Николаева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Value of achievements in genetics in solving the problems of children with developmental disorders

E.A. Nikolaeva

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Представлены основные достижения медицинской генетики, способствующие идентификации причин задержки развития и умственной отсталости у детей, повышению эффективности лечения пациентов и предупреждению повторных случаев в семье. Широкое внедрение молекулярно-генетических методов и анализ генофенотипических корреляций при синдроме Ретта, гомоцистинурии, митохондриальных и других заболеваниях дают основание для прогнозирования течения болезни и медико-генетического консультирования. Использование современных методов молекулярного кариотипирования ведет к уточнению природы нарушений при ранее не дифференцированных формах задержки развития. Несомненно, важным достижением является разработка новых методов лечения наследственных болезней обмена веществ: в частности медикаментозной, ферментозаместительной, субстратредуцирующей терапии.

Ключевые слова: дети, задержка развития, умственная отсталость, синдром Ретта, фенилкетонурия, гомоцистинурия, мукополисахаридозы, митохондриальные болезни, хромосомные микроделеции и микродупликации, диагностика, лечение.

The paper presents major achievements in medical genetics, which contribute to the identification of causes of developmental delay and mental retardation in children, to the enhancement of the efficiency of treatment in patients, and to the prevention of recurrences in a family. The widespread introduction of molecular genetic techniques and the analysis of genotype-phenotype correlations in Rett syndrome, homocystinuria, and mitochondrial and other diseases give grounds to predict the course of an abnormality and to provide medical genetic counseling. The use of current methods for molecular karyotyping leads one to specify the nature of disease in previously undifferentiated developmental delays. The development of novel treatments, including drug, enzyme replacement, or substrate reduction therapies, for hereditary metabolic diseases, is certain to be an important achievement.

Key words: children, developmental delay, mental retardation, Rett syndrome, phenylketonuria, homocystinuria, mucopolysaccharidoses, mitochondrial diseases, chromosomal microdeletions and microduplications, diagnosis, treatment.

На современном этапе развития здравоохранения на состояние многих клинических дисциплин большое влияние оказывают успехи медицинской генетики — науки, изучающей закономерности передачи потомкам наследственных заболеваний, способы их профилактики, своевременной диагностики и лечения. Очевидно значение этой науки для решения задач, стоящих перед педиатрией, поскольку подавляющее большинство форм наследственных болезней дебютирует в детском возрасте. Особую важность представляют достижения медицинской генетики для идентификации причин задержки развития и умственной отсталости у детей, разработки способов фенотипической коррекции и предупреждения повторных случаев в семье.

© Николаева Е.А., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:5–11

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., и.о. рук. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Нарушения развития детей встречаются почти у 10% детского населения [1, 2]. Среди причин этих состояний существенное место занимают генетические факторы, которые, к сожалению, нередко остаются нераспознанными. В структуре инвалидности детского возраста также значительная доля принадлежит генетически детерминированным болезням, синдромам, врожденным порокам, при которых отставание нервно-психического развития служит доминирующим признаком [3, 4]. Диагностика указанных заболеваний представляет трудную задачу, прежде всего в связи с огромным многообразием наследственных патологических форм. Показано, что генетические детерминированные нарушения психомоторного и речевого развития у детей приблизительно в 15–20% случаев обусловлены хромосомными дефектами, в том числе микрохромосомными перестройками, в 20% случаев — моногенными болезнями обмена веществ, до 20% случаев — X-сцепленными формами умственной отсталости, до 10–15% случаев — митохондриальными болезнями [1, 5, 6]. Разработка способов диагностики и лечения указанных заболеваний — приоритетное направление

исследований, осуществляемых отделом психоневрологии и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева.

Выявление X-сцепленных форм умственной отсталости у детей

Актуальность исследований X-сцепленных форм умственной отсталости обусловлена их распространенностью и важностью медико-генетического консультирования членов семьи больного ребенка. Наиболее частые заболевания этой группы — умственная отсталость, сцепленная с ломкой хромосомой X, или синдром FRAXA (частота 1:3000–1:4000 у мужчин и 1:6000–1:8000 у женщин), и синдром Ретта, встречающийся преимущественно у девочек (частота 1:10 000–1:15 000). По данным В.Ю. Воиновой, синдромы FRAXA (ген *FMRI*) и Ретта (ген *MECP2*) обуславливают более 4% случаев умственной отсталости среди мальчиков и девочек соответственно [7].

Клиническое обследование и катамнестическое наблюдение за больными с синдромом Ретта (более 300 детей) позволило установить стадийность течения, определить кардинальные симптомы болезни и выделить клинико-генетические формы: классическая (85% больных), атипичная (5%), неполная (10%) [8]. Согласно разработанной количественной шкале была оценена экспрессивность каждого клинического признака в баллах и определена тяжесть заболевания, наиболее выраженная при классической форме.

Мутации гена *MECP2* были идентифицированы почти у 90% больных детей, причем мутации гораздо чаще обнаруживались при классической форме болезни, чем при атипичной и неполной формах — 93% против 55%. Наиболее часто встречались нонсенс и миссенс мутации (44 и 34%), реже — мутации со сдвигом рамки считывания и делеции внутри рамки считывания. Установлено, что рекуррентные мутации — R255X, R168X, R306C, T158M и др. — обнаруживаются почти в 70% случаев синдрома Ретта.

Анализ клинико-генетических корреляций показал, что нонсенс мутации, гена *MECP2* и мутации со сдвигом рамки считывания (приводят к синтезу укороченной полипептидной цепи) достоверно чаще, чем миссенс мутации, сочетаются с более тяжелыми клиническими проявлениями синдрома. Кроме того, установлена зависимость тяжести болезни от позиции мутации в гене. Так, мутации, локализованные ближе к 3'-концу гена — R229X, R306C (не затрагивают основных функциональных доменов белка *MeCP2*), определяют меньшую тяжесть клинической симптоматики [8].

Отсутствие мутаций гена *MECP2* у некоторых пациентов свидетельствовало о гетерогенности заболевания. Исследованиями, проведенными совместно с сотрудниками лаборатории молекулярной цитогенетики [9], впервые показано, что синдром Ретта может возникать не только в результате мутаций внутри

гена *MECP2*, но и вследствие микроделений Xq28, захватывающих указанный ген. С делециями гена *MECP2* связаны легкие формы заболевания, что объясняется неравной инактивацией хромосомы X. Кроме того, у девочки с атипичной формой синдрома и негативной по мутациям гена *MECP2* идентифицирована мутация гена *CDKL5*, кодирующего белок, который экспрессируется в клетках ЦНС и предположительно участвует в тех же внутриклеточных процессах, что и белок *MeCP2*.

Полученные данные по полиморфизму, генетической гетерогенности синдрома Ретта, наличию клинико-генетических корреляций имеют большое значение для выработки алгоритма диагностики заболевания, прогнозирования его течения и медико-генетического консультирования.

Результаты исследования особенностей инактивации хромосомы X в семьях ($n=170$) детей с X-сцепленной умственной отсталостью подтвердили существующее предположение, что этот показатель может быть использован как критерий диагностики указанных заболеваний [10]. Сдвиг X-инактивации установлен у матерей детей с X-сцепленными синдромами Коффина—Лоури, Барта, Симпсона—Голаби, Блоха—Сульцбергера и др. Полученные результаты могут быть использованы для повышения эффективности диагностики и определения генетического прогноза при недифференцированных формах задержки психоречевого развития.

Идентификация форм умственной отсталости, ассоциированной с микроструктурными хромосомными аномалиями

Указанное направление открывает новые перспективы в установлении причин ранее не дифференцированных состояний, сопровождающихся умственной отсталостью, эпилепсией, расстройством поведения, врожденными пороками и малыми аномалиями развития. По данным С.Г. Ворсановой и соавт. [6], приблизительно у 25% детей, имеющих показания для анализа кариотипа, использование классической цитогенетической диагностики не дает результатов, тогда как применение современных молекулярно-цитогенетических методов (модификации метода сравнительной геномной гибридизации — CGH) позволяет установить наличие хромосомных микроаббераций, вариаций числа копий ДНК (CNVs — copy number variations).

Так, благодаря внедрению молекулярного кариотипирования (лаборатория молекулярной цитогенетики НИКИ педиатрии) были идентифицированы 5 случаев микроделений длинного плеча хромосомы 7. При анализе фенотипических проявлений у этих больных был отмечен ряд общих клинических признаков: снижение интеллекта, задержка моторного развития, симптоматическая эпилепсия, нарушения поведения, лицевые микроаномалии — бульбо-

видный нос, крупный рот, гипертелоризм, длинный фильтр, тонкая верхняя губа, широкое основание носа, низко расположенные ушные раковины, эпикант, маленькая нижняя челюсть [11]. Обсуждается вопрос о выделении случаев дистальной делеции длинного плеча хромосомы 7 в отдельный генетический синдром.

Кроме того, у ряда наблюдавшихся больных детей были выявлены микроделеции и микродупликации, в том числе: микроделеционный синдром 2q37.3; микроделеция и сегментарный участок потери гетерозиготности в регионе 15q11.2-q13 (синдром Ангельмана); инtragenная микродупликация в гене *ATP7A* (синдром Менкеса) и др. Таким образом, большую актуальность приобретает вопрос разработки алгоритма медико-генетического консультирования семей с данной патологией.

Диагностика и лечение детей с наследственными болезнями обмена веществ

Ранняя диагностика форм наследственных заболеваний, обусловленных дефектами обмена веществ, имеет особую важность в связи с тем, что при многих из них разработаны способы терапии. Список заболеваний, поддающихся лечению, постоянно увеличивается; в него входят болезни обмена аминокислот, органических кислот, жирных кислот, лизосомные болезни накопления и др. Эффективность лечения напрямую зависит от сроков его начала.

Фенилкетонурия является наиболее распространенным заболеванием из группы наследственных нарушений обмена аминокислот. Выявление больных осуществляется по программе неонатального скрининга на основании повышенного уровня фенилаланина в крови. С первых недель жизни дети начинают получать специализированную диетотерапию, ограничивающую потребление фенилаланина, что обеспечивает полноценную медицинскую реабилитацию.

Однако исследования показали, что гиперфенилаланинемия при рождении характерна не только для классической фенилкетонурии, обусловленной дефектом фенилаланингидроксилазы (ген *PAH*), но также и для кофакторных форм болезни, связанных с дефектами генов, контролирующих биосинтез и реактивацию тетрагидробиоптерина (гены *PTS*, *GCH1*, *DHPR*, *PCBD*). В популяции Европы эти заболевания составляют от 1 до 3% всех случаев гиперфенилаланинемии. В патогенезе кофакторных форм ключевую роль играют нейромедиаторные расстройства [12, 13]. В связи с прогрессирующим течением болезни и тяжестью поражения ЦНС кофакторные формы ранее именовались «злокачественная фенилкетонурия».

Проведенный нами анализ клинико-генетических данных 8 пациентов с биоптериндефицитной (кофакторной) гиперфенилаланинемией показал

более частую встречаемость ($n=7$)¹ мутаций гена *PTS*. У 2 из 7 длительно наблюдавшихся пациентов с дефектом указанного гена в результате клинического обследования выявлена легкая форма заболевания, у 5 — тяжелая. Полученные результаты указывают на существование легкой формы кофакторной гиперфенилаланинемии, что подчеркивает значимость ранней диагностики и раннего назначения специального лечения.

Отличительной особенностью кофакторной гиперфенилаланинемии является неэффективность изолированной малобелковой диетотерапии, которая не способна предотвратить прогрессирование клинической симптоматики. Комплекс лечения наблюдавшихся больных помимо диеты с ограничением фенилаланина включал кофакторную терапию препаратом тетрагидробиоптерина (сапроптерина дигидрохлорид, или куван) в средней дозе 10 мг/кг в сутки, а также коррекцию нейромедиаторных расстройств препаратом наком (из расчета по леводопе до 10 мг/кг в сутки). Лечение начинали с небольших доз указанных препаратов, окончательные дозы определялись индивидуально в зависимости от переносимости. Наблюдения показали, что медикаментозная терапия обеспечивает улучшение толерантности больного организма к фенилаланину, в связи с этим позволяет существенно расширить пищевой рацион детей и отказаться от приема специализированного продукта питания, лишенного фенилаланина. Установлена зависимость эффективности лечения от тяжести заболевания, сроков начала терапии и адекватности подбора доз лекарственных средств [14].

Важные результаты были получены при комплексном обследовании и длительном наблюдении 22 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с другим заболеванием из группы аминокислородопатий — классической гомоцистинурией. Кардинальными признаками болезни служили умственная отсталость, нарушение физического развития и опорно-двигательного аппарата, неврологическая симптоматика, расстройства сердечно-сосудистой системы, патология органа зрения. Более половины пробандов (14 из 22) страдали B_6 -зависимой формой гомоцистинурии [15, 16].

У 8 пациентов диагноз, установленный на основании клинико-биохимических показателей, подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. При этом у наблюдавшейся когорты российских больных был выявлен ряд особенностей. Мутация p.Ile278Thr, считающаяся наиболее частой среди различных популяций мира и ответственная за формирование B_6 -зависимого фенотипа, обнаружена только у одного больного. Другая частая мутация — p.Gly307Ser, приводящая к развитию B_6 -резистентной формы патологии, не была обнаружена вовсе.

¹ Молекулярно-генетические исследования выполнены в Центре молекулярной генетики (проф. А.В. Поляков).

Наиболее частой у российских больных (у 5 из 8 пробандов) оказалась мутация сайта сплайсинга — IVS11-2a->c., ведущая к B_6 -зависимой форме гомоцистинурии. У 2 sibсов идентифицирована новая, не известная в литературе мутация с. 1560 — 1569del CACCGGAAG, формирующая тяжелый B_6 -резистентный фенотип болезни: ранняя манифестация тяжелой глазной патологии (вывих хрусталиков, злокачественная вторичная глаукома) и сердечно-сосудистые нарушения с развитием кризов (спутанность сознания и бред). Таким образом, ДНК-диагностика классической гомоцистинурии позволяет верифицировать диагноз, прогнозировать течение заболевания, а также осуществлять медико-генетическое консультирование семей [16].

Для лечения больных использовалась диетотерапия с ограничением продуктов животного происхождения, богатых метионином. Суточное содержание этой аминокислоты в рационе пациентов не превышало 10–15 мг на 1 кг массы в сутки. Дотация белка, необходимого для нормального развития больного, осуществлялась за счет введения белкового гидролизата, лишенного метионина. Медикаментозная терапия включала прием витаминов С, B_6 , B_{12} , фолиевой кислоты, мягкодействующих антикоагулянтов, препаратов, направленных на нормализацию минерального обмена, и др.

В последние годы в отделе ведутся разработки способов диагностики и лечения наследственных нарушений обмена пуринов и пиримидинов. Большинство форм этой патологии характеризуется преимущественным поражением ЦНС, их диагностика остается неудовлетворительной, что ухудшает исход заболеваний и эффективность медико-генетического консультирования. Так, одному из наблюдавшихся детей с синдромом Леша–Нихена (наследственное нарушение обмена пуринов, обусловленное дефицитом фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы) диагноз был установлен только в возрасте 8,5 лет, тогда как первые признаки болезни появились на 3-м месяце жизни [17].

Установлено, что синдром Леша–Нихена имеет характерный симптомокомплекс в виде тяжелого поражения ЦНС, напоминающего детский церебральный паралич, в сочетании с уратной нефропатией, что помогает выделить его среди многих болезней нервной системы и заподозрить в раннем возрасте. Из 4 обследованных больных у двух (возраст 1 год 4 мес и 1 год 9 мес) была диагностирована рано сформировавшаяся хроническая почечная недостаточность, обусловленная дизэмбриогенезом почек. Полученные результаты клинико-лабораторного обследования свидетельствуют, что у больных с синдромом Леша–Нихена необходимо не только оценивать в динамике степень гиперурикемии и мочекишечной нефропатии, но также контролировать фильтрационную и концентрационную функции почек, так

как развивающаяся почечная недостаточность ведет к ограничению продолжительности жизни детей. Помимо коррекции неврологических и поведенческих расстройств больные нуждаются в раннем назначении терапии, направленной на снижение гиперпродукции мочевой кислоты, что позволяет снизить риск формирования хронической почечной недостаточности [17].

В последние годы достигнут значительный успех в решении проблемы лизосомных болезней накопления. Разработаны новые технологии лечения этих тяжелых заболеваний: ферментозаместительная терапия и субстрактредуцирующая терапия генно-инженерными препаратами. В отделе психоневрологии и наследственных заболеваний проведены клинические испытания указанных препаратов и осуществлено лечение пациентов с болезнью Нимана–Пика тип С, болезнью Помпе, мукополисахаридозами I, II и IVA типов, позволившее существенно улучшить состояние детей. В частности, ферментозамещающую терапию получали 10 больных с мукополисахаридозами, в том числе 7 детей с мукополисахаридозом I типа лечились альдуразимом, 2 ребенка с мукополисахаридозом II типа — элапразой, 1 ребенок с мукополисахаридозом IVA типа — элосульфазой альфа². Первые положительные результаты лечения наблюдались через 4–6 нед. При более длительном наблюдении эффективность терапии была доказана положительной динамикой показателей шаговой пробы, функций внешнего дыхания, уменьшением массы левого желудочка и размеров паренхиматозных органов, увеличением амплитуды движений в суставах, снижением почечной экскреции гликозаминогликанов [18]. Однако, к сожалению, следует отметить недостаточную эффективность данного вида терапии в плане коррекции психоневрологических нарушений, что связано с низкой способностью ферментозамещающих препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, проблема помощи пациентам с поражением ЦНС далека от разрешения.

Выделение клинических фенотипов и дифференциальная диагностика митохондриальных болезней у детей

Митохондриальные болезни — группа тяжелых прогрессирующих заболеваний, обусловленных первичными генетическими дефектами клеточного энергообмена и характеризующихся преимущественным поражением нервной и мышечной систем. Заболевания отличаются генетической гетерогенностью. В то же время показано, что состояния, обусловленные мутациями митохондриальной ДНК, представляют меньшую часть этой патологии, значительная часть (до 75–80% в детском возрасте) связана с дефектами

² Не зарегистрированный в РФ препарат назначен по жизненным показаниям на основании решения Консилиума.

генов ядерной ДНК, контролирующих большинство полипептидов электронно-транспортной цепи, факторы сборки и функционирования дыхательных комплексов на митохондриальной мембране, биогенез и сортинг митохондрий, ферменты биосинтеза коэнзима Q_{10} и др. [19, 20]. В основе митохондриальных заболеваний часто (до 30% случаев у детей) лежит недостаточность комплекса I дыхательной цепи, функционирование которого определяют почти 300 генов, из них только семь принадлежат митохондриальной ДНК [21].

В большинстве случаев митохондриальная патология характеризуется мультисистемностью поражения. Клиническая симптоматика чрезвычайно разнообразна и представлена большим числом симптомокомплексов, или клинических фенотипов. Известен ряд митохондриальных клинических синдромов с определенным сочетанием признаков (синдромы Кернса–Сейра, MELAS, MERRF и др.), их диагностика обычно не вызывает затруднения. Однако многие клинические фенотипы имеют неспецифическую симптоматику, отражающую, прежде всего, вовлечение ЦНС и мышечной системы (энцефаломиопатия), при этом указанные состояния могут быть обусловлены различными дефектами ядерной и митохондриальной ДНК [22].

В результате проведенного в отделе комплексного обследования большой группы детей с подозрением на митохондриальные нарушения были выявлены 68 пациентов с митохондриальными заболеваниями. У 46 (2/3) из них были идентифицированы состояния, обусловленные мутациями митохондриальной ДНК, у 22 — состояния, контролируемые ядерной ДНК (молекулярно-генетические исследования были проведены в МГНЦ РАМН, Центре молекулярной генетики, лаборатории Генотек). При дефектах митохондриальной ДНК у больных были выявлены следующие клинические фенотипы: синдромы Кернса–Сейра, MELAS, MERRF, NARP, митохондриально наследуемый синдром Ли, митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией, митохондриальная энцефаломиопатия с пирамидно-экстрапирамидным синдромом. Делеции митохондриальной ДНК и точковые мутации встречались приблизительно одинаково часто; при точковых мутациях преобладали (составляя 3/4) мутации генов транспортных РНК лейцина и лизина. При дефектах субъединиц дыхательных комплексов чаще страдали комплексы I и V.

У детей с митохондриальными заболеваниями, обусловленными мутациями ядерной ДНК, установлены следующие клинические фенотипы: аутосомно-рецессивный синдром Ли, лейкоэнцефалопатия с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата в мозговой ткани, синдромы Барта, Альперса, офтальмоплегическая энцефаломиопатия, митохондриальная энцефаломиопатия с резкой задержкой физического развития, синдром

деплеции митохондриальной ДНК 7. Наиболее часто диагностировались мутации генов *SURF1*, *DARS2* и *POLG1*. Кроме того, были идентифицированы редко встречающиеся дефекты генов ядерной ДНК — гена *NDUFB9* и гена *Twinkle*. [23]. Таким образом, по данным специализированного отделения, выделены основные клинические фенотипы митохондриальных заболеваний и наиболее часто встречающиеся генетические дефекты, что следует учитывать при обследовании детей с подозрением на указанную патологию. Преобладание митохондриально кодируемых состояний, на наш взгляд, отражает трудность диагностики ядерно кодируемых форм.

В настоящее время многие авторы высказывают мнение, что при митохондриальных заболеваниях ключевое значение для установления диагноза и генетического консультирования имеет определение генной мутации, лежащей в основе болезни. Тем не менее, для совершенствования диагностики предложено использовать диагностические критерии [24]. С целью выявления диагностической значимости изменения показателя коэнзима Q_{10} нами проведено исследование его уровня в крови у детей с различными заболеваниями. Установлено достоверно более низкое содержание Q_{10} у пациентов основной группы с митохондриальными болезнями ($n=15$), чем у детей с нейродегенеративными заболеваниями ($n=13$), составившими группу сравнения. Кроме того, у детей основной группы соотношение коэнзим Q_{10} /холестерин было достоверно ниже, чем у здоровых [25]. Таким образом, предварительные результаты показывают, что в патогенезе митохондриальных заболеваний играет роль недостаточность коэнзима Q_{10} , и уровень убихинона в крови, по-видимому, можно использовать в качестве дополнительного критерия дифференциальной диагностики.

Заключение

Несомненны успехи медицинской генетики в решении сложных вопросов идентификации наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением нервно-психического развития детей. Выделение из недифференцированных состояний конкретных нозологических форм требует проведения широкого диагностического поиска с использованием современных высокотехнологичных методов исследования. Установление причины задержки развития ребенка (или умственной отсталости) дает возможность осуществить адекватное медико-генетическое консультирование членов семьи, уточнить генетический прогноз, определить порядок диспансерного наблюдения за больным ребенком.

Особенно очевидна важность правильной диагностики при болезнях обмена веществ, для которых разработаны и внедрены методы терапии. Эффективность лечения, медицинской и социальной реабилитации таких детей, их интеграции в общество напрямую

зависит от своевременности установления диагноза.

Безусловно, дальнейшие усилия генетиков должны быть направлены на создание алгоритмов дифференциальной диагностики наследственных заболе-

ваний, изучение особенностей патогенеза поражения ЦНС, разработку новых методов лечения и коррекции психоневрологических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Николаева Е.А., Новиков П.В. Роль генетических факторов в нарушениях роста и развития детей. В кн. Руководство по педиатрии. Врожденные и наследственные заболевания. Под ред. П.В. Новикова. М: Издательский дом «Династия» 2007; 338–349. (Nikolaeva E.A., Novikov P.V. Role of genetic factors in growth and development disturbances of children. In: Congenital and hereditary diseases. Guide to Pediatrics. Ed. P.V. Novikov. Moscow: Publishing House «Dinastija» 2007; 338–349.)
2. Заваденко Н.Н. Задержки раннего нервно-психического развития: подходы к диагностике. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60: 5: 6–13. (Zavadenko N.N. Delays of early psychological development: approaches to diagnostics. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 60: 5: 6–13.)
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М: Гэотар-Медиа, 2002; 448. (Bochkov N.P. Clinical genetics. Moscow: Gehotar-Med, 2002; 448.)
4. Вельтищев Ю.Е. Проблемы охраны здоровья детей России. Рос вестн перинатол и педиатр 2000; 1: 5–9. (Vel'tishhev Yu.E. Problems of health protection of children in Russia. Ros vestn perinatol i pediatri 2000; 1: 5–9.)
5. Uusimaa J., Remes A.M., Rantala H. et al. Childhood encephalopathies and myopathies: a prospective study in a defined population to assess the frequency of mitochondrial disorders. Pediatrics 2000; 105: 598–603.
6. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Молекулярная цитогенетика в диагностике хромосомных и генных болезней у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2006; 51: 6: 23–29. (Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Solov'ev I.V., Yurov Yu.B. Molecular cytogenetics in diagnosis of chromosomal and gene diseases at children. Ros vestn perinatol i pediatri 2006; 51: 6: 23–29.)
7. Воинова В.Ю., Новиков П.В. X-сцепленные формы умственной отсталости у детей. В кн. Руководство по педиатрии. Врожденные и наследственные заболевания. Под ред. П.В. Новикова. М: Издательский дом «Династия» 2007; 245–250. (Voinova V.Yu., Novikov P.V. The X-linked forms of mental retardation at children. In: Congenital and hereditary diseases. Guide to Pediatrics. Ed. P.V. Novikov. Moscow: Publishing House «Dinastija» 2007; 245–250.)
8. Воинова В.Ю., Юров И.Ю., Будилов А.В. и др. Анализ корреляций генотипа и фенотипа при синдроме Ретта: использование оригинальной клинической шкалы. Мед генетика 2009; 8: 1: 9–18. (Voinova V.Yu., Yurov I.Yu., Budilov A.V. et al. The analysis of correlations of a genotype and phenotype at Rett's syndrome: use of an original clinical scale. Med genetika 2009; 8: 1: 9–18.)
9. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю. и др. Проблемы диагностики синдрома Ретта у девочек без мутаций в гене MECP2: использование молекулярного кариотипирования. Мол мед 2014; 3: 39–41. (Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Voinova V.Yu. et al. Problems of diagnostics of a Rett syndrome at girls without mutations in MECP2 gene: use of a molecular karyotype analysis. Mol med 2014; 3: 39–41.)
10. Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. и др. Инактивация хромосомы X: биологические и медицинские аспекты. Мед генетика 2010; 9: 6: 3–15. (Voinova V.Yu., Vorsanova S.G., Yurov I.Yu. et al. Chromosome X inactivation: biological and medical aspects. Med genetika 2010; 9: 6: 3–15.)
11. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С. и др. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HRCGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (array CGH). Журн неврол психиатр 2013; 113: 8: 46–49. (Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Kurinnaya O.S. et al. Genomic anomalies at children with mental retardation and autism: use of technology of comparative genomic hybridization on chromosomes *in situ* (HRCGH) and a molecular karyotype analysis on DNA-micro-matrix. Zurn nevrol psikhiatr 2013; 113: 8: 46–49.)
12. Roze E., Vidailhet M., Blau N. et al. Long-term follow-up and adult outcome of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. Mov Disord 2006; 21: 2: 263–266.
13. Opladen T., Hoffmann G.F., Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. J Inherit Metab Dis 2012; 35: 6: 963–973.
14. Николаева Е.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н. и др. Диагностика и лечение биоптериндефицитной гиперфенилаланиемии. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60: 2: 61–71. (Nikolaeva E.A., Yablonskaya M.I., Kharabadze M.N. et al. Diagnostics and treatment of a bioppterin- deficiency hyperphenylalaninemia. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 60: 2: 61–71.)
15. Семьякина А.Н. Гомоцистинурия. В кн. Врожденные и наследственные заболевания. Руководство по педиатрии. Под ред. П.В. Новикова. М: Издательский дом «Династия» 2007; 77–81. (Semjachkina A.N. Homocystinuria. In: Congenital and hereditary diseases. Guide to Pediatrics. Ed. P.V. Novikov. Moscow: Publishing House «Dinastija» 2007; 77–81.)
16. Семьякина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Воинова В.Ю. и др. Клинико-генетические аспекты и патогенетические механизмы классической гомоцистинурии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 58: 3: 30–37. (Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Yu., Voinova V.Yu. et al. Clinical and genetic aspects and pathogenetic mechanisms of a classical homocystinuria at children. Ros vestn perinatol i pediatri 2013; 58: 3: 30–37.)
17. Яблонская М.И., Новиков П.В., Агапов Е.Г. и др. Особенности клинико-лабораторной диагностики синдрома Леша–Нихена и современные возможности терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60: 4: 57–62. (Yablonskaya M.I., Novikov P.V., Agapov E.G. et al. Features of clinical and laboratory diagnostics of Lesh-Nyhan syndrome and modern opportunities of therapy. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 60: 4: 57–62.)
18. Семьякина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю. и др. Мукополисахаридоз I типа: новая технология лечения – ферментозамещающая терапия. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57: 4(1): 94–102. (Semyachkina A.N., Novikov P.V., Voskoboeva E.Yu. et al. Mucopolysaccharidosis type I: new technology of treatment – enzyme replacement therapy. Ros vestn perinatol i pediatri 2012; 57: 4(1): 94–102.)
19. Zeviani M., Carelli V. Mitochondrial disorders. Curr Opin Neurol 2003; 16: 585–594.
20. Haas R.H., Parikh S., Falk M.J. et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. Mol Genet Metab 2008; 94: 1: 16–37.

21. *Rahman S., Thorburn D.R.* 189th ENMC International workshop Complex I deficiency: Diagnosis and treatment. 20–22 April 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2013; 23: 6: 506–515.
22. Николаева Е.А., Новиков П.В. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний у детей. *Педиатрия* (Nikolaeva E.A., Novikov P.V. Problem of diagnostics and differential diagnosis of mitochondrial diseases at children. *Pediatrics* 2014; 6: 75–83.)
23. Николаева Е.А., Цыганкова П.Г., Иткис Ю.С. и др. Гетерогенные формы митохондриальных болезней у детей. Тезисы VII съезда Российского общества медицинских генетиков. *Мед генетика* 2015; 14: 3: 54. (Nikolaeva E.A., Tsygankova P.G., Itkis Yu.S. et al. Heterogeneous forms of mitochondrial diseases at children. Theses of the VII congress of the Russian society of medical geneticists. *Med genetika* 2015; 14: 3: 54.)
24. *Wolf N.I., Smeitink A.M.* Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology* 2002; 59: 1402–1405.
25. Николаева Е.А., Харабадзе М.Н., Золкина И.В. и др. Диагностическое значение показателя коэнзима Q₁₀ в крови у детей с митохондриальными заболеваниями. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60: 5: 71–75. (Nikolaeva E.A., Kharabadze M.N., Zolkina I.V. et al. Diagnostic value of coenzyme Q₁₀ blood level at children with mitochondrial diseases. *Ros vestn perinatol i pediater* 2015; 60: 5: 71–75.)

Поступила 14.01.16