

И.Ю. Юров¹, С.Г. Ворсанова^{1,2}, В.Ю. Воинова-Улас², П.В. Новиков², Ю.Б. Юров^{1,2}¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва² Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Комплексный клинико-генетический подход к диагностике синдрома Ретта у детей

СИНДРОМ РЕТТА ЯВЛЯЕТСЯ ОДНИМ ИЗ НАИБОЛЕЕ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ. ЭТОТ СИНДРОМ, В ОСНОВНОМ, ВСТРЕЧАЕТСЯ У ДЕВОЧЕК: ЕГО ЧАСТОТА СОСТАВЛЯЕТ 1:10 000–1:15 000. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ МУТАЦИИ В X-СЦЕПЛЕННОМ ГЕНЕ *MECP2* РАССМАТРИВАЮТСЯ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА СИНДРОМА. У БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ ОБНАРУЖЕН ТАКЖЕ ОСОБЫЙ ТИП РЕПЛИКАЦИИ ХРОМОСОМЫ X (ТИП C), ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА. РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЕТЕЙ И ИХ МАТЕРЕЙ ЛЕГЛИ В ОСНОВУ РАЗРАБОТКИ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА РЕТТА. ОН ОСНОВАН НА ПРИМЕНЕНИИ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ, ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ, МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА С УЧЕТОМ ЛОКАЛИЗАЦИИ СПЕЦИФИЧНЫХ ДНК ПРОБ В УЧАСТКЕ *MECP2* НА ХРОМОСОМЕ X, ОПРЕДЕЛЕНИИ МУТАЦИЙ ГЕНА *MECP2*, АНАЛИЗЕ ОСОБЕННОСТИ ИНАКТИВАЦИИ ХРОМОСОМЫ X. КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И КЛИНИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ СЛУЧАЕВ ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ СЕМЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИНДРОМ РЕТТА, ИНАКТИВАЦИЯ ХРОМОСОМЫ X, МУТАЦИИ ГЕНА *MECP2*, РЕПЛИКАЦИЯ ХРОМОСОМЫ X, ДЕТИ.

Контактная информация:

Юров Иван Юрьевич,
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории
цитогенетики Научного центра
психического здоровья РАМН
Адрес: 113152, Москва,
Загородное шоссе, д. 2 корп. 2,
тел. (495) 952-89-90
Статья поступила 12.02.2005 г.,
принята к печати 01.08.2007 г.

Синдром Ретта (MIM и OMIM, 312750) представляет собой тяжелое наследственное заболевание, сопровождающееся нарушениями нервно-психического развития пациентов. Синдром Ретта характеризуется нормальным развитием ребенка до 6–18 мес с последующей утратой им сформированных ранее навыков самообслуживания и целенаправленных движений рук. Они замещаются стереотипными «моющими» движениями, сочетающимися с полной потерей речи. Это заболевание поражает преимущественно девочек. Случаи синдрома Ретта у мальчиков встречаются крайне редко. Частота синдрома Ретта составляет 1 на 10 000–15 000 детей женского пола, а в отдельных регионах — 1 на 3000, что позволяет говорить о синдроме Ретта, как об одной из наиболее частых причин всех случаев умственной отсталости у девочек [1]. Результаты обследования российской когорты больных показывают, что среди девочек с умственной отсталостью примерно 2,5% страдают синдромом Ретта [2]. Таким образом, синдром Ретта представляет одним из наиболее социально значимых среди детских наследственных нервно-психических заболеваний.

В 1999 г. была определена генетическая причина болезни. Ген синдрома Ретта, кодирующий метил-СрG-связывающий белок 2 — *MECP2*, расположен в хромосоме X (в районе q28) и участвует в регуляции транскрипции

I.Y. Yurov¹, S.G. Vorsanova^{1,2}, V.Y. Voinova-Ulas²,
P.V. Novikov², Y.B. Yurov^{1,2}

¹ Research Center of Mental Health Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

² Moscow Research Institute of Pediatrics and Children
Surgery

Integrated clinical and genetic approach for diagnosis of Rett syndrome in children

RETT SYNDROME REPRESENTS ONE OF THE MOST IMPORTANT NEUROPSYCHIATRIC GENETIC DISEASES. IT AFFECTS GENERALLY GIRLS WITH THE INCIDENCE 1:10000–1:15000. MUTATIONS IN X-LINKED GENE *MECP2* ARE CONSIDERED AS THE MAIN CAUSE OF THE DISEASE. THE PARTICULAR PATTERNS OF CHROMOSOME X REPLICATION (TYPE C) ARE OBSERVED IN AFFECTED FEMALES ALLOWING THE CYTOGENETIC TECHNIQUE APPLICATION FOR THE DIAGNOSIS. CYTOGENETIC AND MOLECULAR GENETIC STUDIES CARRIED OUT IN THE PRESENT WORK ALLOWED US TO PROPOSE AN INTEGRATED APPROACH FOR THE DIAGNOSIS OF THIS DISEASE. A CLINICAL DESCRIPTION, CYTOGENETIC ANALYSES (ASSESSMENT OF AN ABNORMAL CHROMOSOME X REPLICATION TYPE IN AFFECTED FEMALES AS WELL AS CHROMOSOME COMPLEMENT ABNORMALITIES IN AFFECTED MALES), MOLECULAR CYTOGENETIC ASSAYS USING DNA PROBES SPECIFIC FOR *MECP2* GENE REGION, STUDYING *MECP2* MUTATIONS, AND X CHROMOSOME INACTIVATION PATTERN STUDIES WERE COMBINED IN ORDER TO PROVIDE THE EFFICIENT CLINICAL AND GENETIC DIAGNOSIS OF RTT AS WELL AS COUNSELING OF FAMILY WITH AFFECTED CHILDREN. THE DATA OBTAINED HAVE SHOWN TO INCREASE SIGNIFICANTLY THE EFFICIENCY OF THE DIAGNOSIS AS WELL AS GENETIC COUNSELING OF FAMILIES WITH RETT SYNDROME AFFECTED CHILDREN.

KEY WORDS: RETT SYNDROME, X-CHROMOSOME INACTIVATION, *MECP2* MUTATIONS, REPLICATION OF CHROMOSOME X, CHILDREN.

генома (эпигенетическом контроле транскрипции генов) [3]. Мутации гена *MECP2* встречаются у 35–80% детей с синдромом Ретта. Известно также, что многие изменения в последовательности расположения гена *MECP2* не могут рассматриваться как патогенные мутации. Таким образом, определение мутаций гена *MECP2* не является единственным и специфичным методом лабораторной диагностики синдрома Ретта [1]. Помимо этого, неизвестна генетическая природа синдрома Ретта у девочек без мутации в гене *MECP2*. Не определены также гены, в регуляции транскрипции которых участвует белок *MeCP2*, а также мутации, приводящие к синдрому Ретта. Исследования последних лет направлены на обнаружение биологических маркеров (молекулярных и цитогенетических), которые можно использовать в доклинической и пренатальной диагностике синдрома Ретта.

Целью настоящего исследования явилась разработка комплексного клиничко-генетического подхода к диагностике синдрома Ретта на базе данных об особенностях инактивации хромосомы X у детей и их матерей, о мутациях гена *MECP2*, выявляемых методом ПЦР-рестрикционного анализа, а также с учетом клинической характеристики больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 детей с клиническим диагнозом «синдром Ретта» (75 девочек и 5 мальчиков) и 80 матерей этих детей. Диагностика проводилась с использованием международных критериев, которые представлены в таблице. По клиническим признакам дифференцировали классическую и атипичные формы синдрома Ретта.

Изучение особенностей инактивации хромосомы X проводилось по ранее описанному методу при помощи метилчувствительной рестрикции фланкирующей последовательности тринуклеотидных повторов (ЦАГ)_n интрона 1 гена андрогенного рецептора (*HUMARA*). В последующем применялась количественная ПЦР с использованием меченых (IRD-800) праймеров. Количественная оценка метилированных неактивных аллелей проводилась с помощью математического анализа цифрового изображения электрофореграмм, полученных с помощью секвенатора [4]. Проведено исследование происхождения преимущественно инактивированной хромосомы X у девочек с синдромом Ретта. Метод определения происхождения преимущественно инактивированной хромосомы X представляет собой сравнительный анализ данных об особенностях X-инактивации у девочек с синдромом Ретта и их матерей

Таблица. Диагностические критерии синдрома Ретта [15, 16]

Обязательные диагностические критерии	
1	Нормальное развитие в пренатальном и перинатальном периоде до начала заболевания
2	Нормальное психомоторное развитие в первые 6 мес жизни
3	Нормальная окружность головы при рождении
4	Уменьшение темпов роста головы между 5 мес и 4 годом жизни
5	Потеря приобретенных навыков целенаправленных движений рук между 6–18 мес жизни, связанная с коммуникативными дисфункциями и социальной изоляцией
6	Развитие тяжело поврежденной экспрессивной и рецептивной речи и наличие очевидного психомоторного регресса
7	Стереотипные движения рук (потирание, похлопывание, постукивание, сосание пальцев и другие), возникшие после утраты целенаправленных движений
8	Появление признаков апраксии и атаксии между 1–4 годами жизни
9	Установление предположительного диагноза между 2–5 годами жизни
Дополнительные диагностические критерии	
1	Дыхательные расстройства: периодические приступы апноэ во время бодрствования, гипервентиляция, форсированное изгнание воздуха и слюны
2	Судорожные приступы
3	Спастичность, часто сочетающаяся с дистонией и атрофией мышц
4	Периферические вазомоторные расстройства
5	Сколиоз
6	Задержка роста
7	Гипертрофичные маленькие ступни
8	Электроэнцефалографические изменения
Дополнительные диагностические критерии	
1	Внутриутробная задержка роста
2	Органомегалия или другие признаки болезней накопления
3	Ретинопатия или атрофия дисков зрительных нервов
4	Микроцефалия при рождении
5	Перинатально приобретенное повреждение мозга
6	Наличие метаболического или другого прогрессирующего неврологического заболевания
7	Неврологические нарушения в результате инфекции или черепно-мозговой травмы

в каждой семье с помощью исследования длины и интенсивности амплифицированных участков двух разных хромосом X.

Определение восьми рекуррентных мутаций гена *MECP2* (R160W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C) проводилось с помощью качественного ПЦР-рестрикционного анализа (Enzymatic testing — ET) по ранее описанному протоколу [5]. В работе также использованы ранее полученные данные об особенностях репликации хромосомы X у детей с синдромом Ретта при помощи цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов, а также данные о мутациях гена *MECP2*, определяемых методом секвенирования [6–10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По клиническим признакам в исследованной группе детей с синдромом Ретта выявлены 62 девочки с классической формой и 13 — с атипичными вариантами синдрома Ретта. Среди мальчиков у одного была выявлена классическая форма, а у четырех — фенотипические проявления, подобные синдрому Ретта. Все пробанды и их матери были обследованы цитогенетическими методами. В результате этого в российской когорте больных синдромом Ретта и их матерей численные хромосомные аномалии были обнаружены у матери одного мальчика, а также — одной девочки с классической формой синдрома Ретта — мозаичная форма синдрома Тернера с кариотипами 45,X[1]/46,XX[20] и 45,X[1]/46,XX[16], соответственно. У другой матери девочки с классической формой синдрома Ретта обнаружен мозаицизм по трисомии хромосомы X и дополнительной маркерной хромосоме (кариотип — 47,XX,+mar[15]/48,XXX,+mar[2]). В результате молекулярно-цитогенетических исследований методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), описанным ранее, был подтвержден и уточнен цитогенетический диагноз матерей с мозаичными формами синдрома Тернера и трисомии X [11, 12]. Кроме того, определение происхождения маркерной хромосомы показало, что она не содержит материала хромосомы X, а также материала околоцентромерного гетерохроматина других хромосом. У мальчика с классической формой синдрома Ретта в клетках мышечной ткани обнаружен клон клеток с дисомией хромосомы X (47,XXY) в 14%. У остальных детей с синдромом Ретта и их матерей численных аномалий хромосом с помощью метода FISH не выявлено. Молекулярно-цитогенетический анализ показал, что у всех 28 исследованных девочек с синдромом Ретта обнаруживается ранее реплицированный участок хромосомы X (Xq28) [8].

При исследовании мутаций гена *MECP2* у детей с синдромом Ретта методом секвенирования и ПЦР-рестрикционного анализа рекуррентных мутаций обнаружено, что мутации гена *MECP2* имели 32 (84,2%) из 38 и один мальчик с классической формой синдрома Ретта [10]. Обнаружено 13 миссенс мутаций (40,6%) — R133C (3 индивидуума), T158M (4 индивидуума), T197M (1 индивидуум), R306C (4 индивидуума), P388T (1 индивидуум); 16 нонсенс мутаций (46,9%) — R168X (5 индивидуумов), R255X (6 индивидуумов), R270X (3 индивидуума), R294X (1 индивидуум); 4 делеции (12,5%) — del466-470 (155F/S), 691delG (230F/S), 732delG (239F/S), P403X (del1157-1197). Вклад рекуррентных мутаций (R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C) составил 81,2% (26 девочек). У мальчика с классической формой синдрома Ретта обнаружена мутация R270X [9].

В настоящем исследовании особенности инактивации хромосомы X (методом анализа статуса метилирования

фланкирующих участков экспансии (ЦАГ)_n повторов гена *HUMARA*) выявлены у 70 (93%) из 75 детей с синдромом Ретта и одного сибса без клинических проявлений синдрома Ретта; у 65 (81%) из 80 матерей девочек и одного мальчика с синдромом Ретта, а также четырех матерей мальчиков с фенотипическими проявлениями болезни. Было обнаружено, что у 12 (20%) из 60 матерей детей с синдромом Ретта наблюдается неравная инактивация хромосомы X, что свидетельствует о наличии асимптомных носителей мутаций, приводящих к синдрому Ретта. Анализ инактивации хромосомы X у пяти матерей мальчиков с классической формой синдрома Ретта и реттоподобными фенотипическими проявлениями показал, что у 3 (60%) из них имеется практически полный сдвиг инактивации хромосомы X.

Изучение происхождения преимущественно инактивированной хромосомы X проводили у детей с синдромом Ретта, имеющих сдвиг инактивации более 60%. Учитывая 10% погрешность используемого метода, это значение сдвига инактивации хромосомы X достоверно отличается от 50% [4]. Кроме того, данное отклонение от равной X-инактивации в определенной степени может повлиять на фенотипические проявления синдрома Ретта [13]. В результате исследования происхождения преимущественно неактивной хромосомы X из 20 девочек с синдромом Ретта, исследованных на наличие *MECP2* мутации, 7 (35%) имели материнское и 13 (65%) — отцовское происхождение преимущественно инактивированной хромосомы X. Из 15 девочек с синдромом Ретта, у которых не исследовали *MECP2* мутации, 4 (27%) имели материнское и 11 (73%) отцовское происхождение преимущественно неактивной хромосомы X.

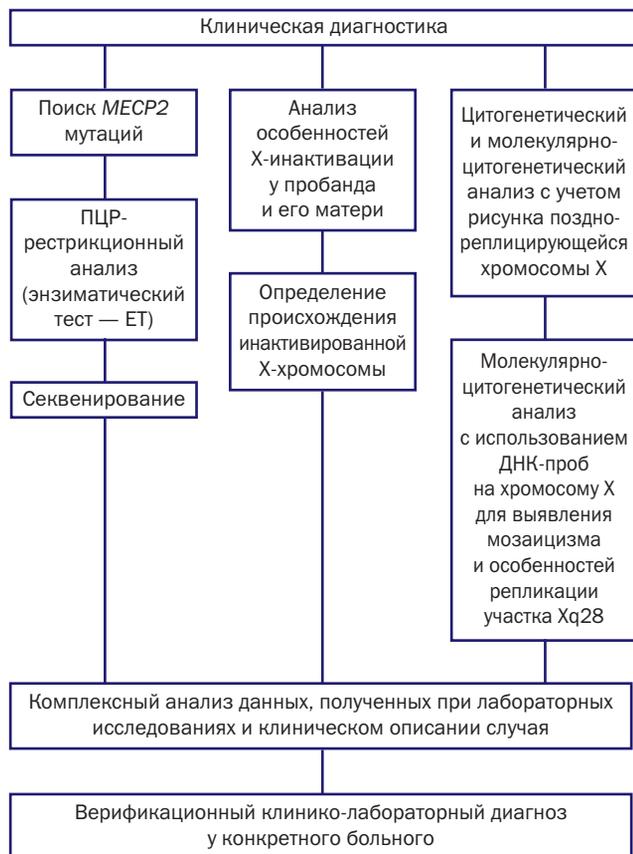
В настоящее время вопрос о диагностике синдрома Ретта окончательно не решен. Это связано с тем, что не все случаи синдрома вызваны мутациями гена *MECP2*, а также не охарактеризованы процессы, непосредственно приводящие к синдрому Ретта [1, 2, 14]. Данные, полученные в настоящей работе, в значительной степени могут способствовать разработке методов дифференциальной диагностики при нервно-психических заболеваниях у детей. Несмотря на то, что в 1988 г. были определены диагностические критерии синдрома Ретта (см. таблицу), клиническая гетерогенность данного заболевания затрудняет выделение болезни из-за различных видов аутизма, а также других форм умственной отсталости с психомоторными аномалиями [1]. Следовательно, более корректными методами, подтверждающими диагноз синдрома Ретта, являются лабораторные исследования. Анализ цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей синдрома Ретта и их последующее сопоставление с клиническими проявлениями болезни в каждом конкретном случае могут в значительной степени помочь в постановке диагноза.

На рисунке представлена схема дифференциальной диагностики синдрома Ретта, которая была разработана на базе полученных авторами этой статьи данных, с учетом ранее опубликованных результатов по изучению особенностей синдрома Ретта [6, 7, 9, 10].

Первой стадией комплексной диагностики синдрома Ретта является клиническая диагностика. В настоящее время практически все исследователи используют разработанные и дополненные диагностические критерии [15, 16]. Эти критерии являются в достаточной степени корректными.

В качестве одной из стадий дифференциальной диагностики можно предложить цитогенетический анализ. При цитогенетическом исследовании особенностей реплика-

Рис. Схема комплексной диагностики синдрома Ретта



ции хромосомы X ранее выявлено, что у 90% больных синдромом Ретта имеется особый вариант поздно реплицирующей хромосомы X (тип C) [6, 7, 9]. Этот факт свидетельствует о том, что данный феномен (ранняя репликация участка Xq28) также следует использовать для диагностики синдрома Ретта. Таким образом, можно сделать вывод о том, что цитогенетические исследования детей с синдромом Ретта могут иметь высокую эффективность при проведении диагностики. Тип C обнаруживается в 90% случаев синдрома Ретта, что нельзя не учитывать при исследовании случаев с синдромом Ретта [1, 6–9]. Другой особенностью синдрома Ретта является наличие ранее реплицированного участка хромосомы X (Xq28), который может быть выявлен с помощью молекулярно-цитогенетических методов [8]. У мальчиков с синдромом Ретта в большинстве случаев обнаруживается дополнительная хромосома X в кариотипе (47,XXY). Если дополнительная хромосома X не обнаружена, следует помнить о возможности наличия тканевого мозаицизма, который не определяется в клетках крови. Таким образом, одной из стадий дифференциальной диагностики синдрома Ретта у мальчиков является FISH анализ численных аномалий хромосомы X в различных тканях [7, 9]. В связи с этим, возникает необходимость идентификации кариотипа с учетом возможного наличия тканевого мозаицизма, у мальчиков с синдромом Ретта для корректной диагностики. Таким образом, цитогенетические и молекулярно-цитогенетические методы позволяют дифференцировать формы умственной отсталости, вызванные хромосомными аномалиями, а также с высокой эффективностью, достигаемой за счет выявления особого типа репликации хромосомы X (тип C), характерного для синдрома Ретта, могут внести значительный вклад в диагностику этого заболевания.

В ходе дифференциальной диагностики синдрома Ретта следует учитывать определение мутаций гена *MECP2* и особенности инактивации хромосомы X. Поиск *MECP2* мутаций у детей с синдромом Ретта для экономии финансовых затрат и времени необходимо проводить в две стадии: первая — энзиматический тест на наличие восьми рекуррентных мутаций; вторая — секвенирование кодирующей области и фланкирующих последовательностей гена *MECP2*. Энзиматический тест на наличие восьми рекуррентных мутаций (R160W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C) не уступает по эффективности секвенированию и позволяет определить мутации гена *MECP2* у 40–80% детей с синдромом Ретта. Для пациентов, у которых не обнаружены мутации при использовании энзиматического теста, необходимо проводить исследование *MECP2* мутаций методом секвенирования. Поскольку в качестве первоначального метода определения *MECP2* мутаций предлагается использовать энзиматический тест при поиске *MECP2* мутаций у детей с синдромом Ретта, временные и финансовые затраты будут значительно меньшими. Следует также отметить недостаточную для диагностики синдрома Ретта эффективность исследований изменения последовательности гена *MECP2*. Так как разные мутации *MECP2* приводят к различным нервно-психическим заболеваниям у мальчиков, некоторые исследователи предполагают, что у девочек также определенные изменения последовательности гена *MECP2* могут приводить к другим формам умственной отсталости или являться непатогенными перестройками [1]. Таким образом, наличие мутации гена *MECP2* не является достоверным критерием для диагностики синдрома Ретта.

Одним из основных методических подходов к диагностике синдрома Ретта является исследование X-инактивации у детей и их матерей. Общая эффективность метода исследования данного феномена, использованного в данной работе, составила 89,8%, что позволяет считать метод метил-чувствительной рестрикции в сочетании с количественной ПЦР адекватным для диагностики синдрома Ретта. При подробном клиническом и генетическом анализе каждого конкретного случая синдрома Ретта обнаружено, что теоретически носительницами *MECP2* мутаций могут являться 7 из 69 матерей. При оценке вклада семейных случаев при синдроме Ретта нами было показано, что 10 (14,5%) случаев из 69 могут быть определены как семейные. В работах других авторов считается, что 1% случаев синдрома Ретта являются семейными, тогда как в данной работе их вклад составляет 14,5% [17]. Таким образом, в нашей группе вклад семейных случаев больше, чем было показано ранее. Анализ происхождения преимущественно инактивированной хромосомы X показал, что третья часть детей (11 из 33) имеет сдвиг X-инактивации в сравнении с материнской хромосомой X. Исследования особенностей инактивации хромосомы X у детей с синдромом Ретта и их матерей позволяет определить носительство мутации, что крайне важно при последующих беременностях, так как вероятность рождения ребенка с синдромом Ретта у матери-носительницы мутации составляет 50%. Данный анализ позволяет также проводить диагностику у девочек с синдромом Ретта без *MECP2* мутаций, как было показано ранее [18]. Изучение инактивации хромосомы X с учетом клинической картины у матери и ребенка позволяет определить преимущественно инактивированную хромосому X, что важно для определения носительства мутации и для дальнейшего прогноза. Кроме того, даже 15% отклонение от равной X-инактивации в

определенной степени может влиять на фенотип синдрома Ретта. Таким образом, необходимость определения X-инактивации в ходе дифференциальной диагностики синдрома Ретта продиктована тем, что данный фенотип характерен для синдрома Ретта, а также позволяет идентифицировать носительство мутации без применения методов секвенирования [13].

Завершающей стадией комплексной диагностики синдрома Ретта должен стать анализ отдельно взятого случая и, по возможности, семьи с учетом клинических характеристик, данных цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований, факта наличия или отсутствия мутации гена *MECP2* и результатов анализа особенностей X-инактивации у ребенка и матери. Данная схема диагностики перекрывает весь широкий спектр клинической гетерогенности синдрома Ретта, поскольку его применение

позволяет учитывать классическую и атипичные формы синдрома Ретта, случаи без *MECP2* мутаций, а также вариант заболевания мальчиков с классической формой синдрома Ретта и ретроподобными проявлениями, связанными с мутациями в гене *MECP2*, а также выявлять асимптотическое носительство у матерей. Помимо этого, использование предложенной схемы комплексной диагностики позволяет изучать корреляции генотип-фенотип, что в свою очередь решает проблему прогнозирования течения болезни и разработки тактики пренатальной диагностики при последующей беременности. Необходимо отметить, что обоснованное прогнозирование течения заболевания, а также эффективная пренатальная диагностика и корректное медико-генетическое консультирование при синдроме Ретта до настоящего времени не представлялись возможными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome // *J. Pediatr. Neurol.* — 2004. — № 2. — P. 179–190.
2. Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Демидова И.А., и др. Современные представления о синдроме Ретта: клинические, цитогенетические и молекулярные исследования // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 1999. — № 3. — P. 61–69.
3. Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M. et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein2 // *Nat Genet.* — 1999. — № 23. — P. 185–188.
4. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Villard L. et al. The study of X chromosome inactivation in mental retardation: comparative analysis of molecular-cytogenetic and polymerase chain reaction-based techniques in Rett syndrome // *Balkan J. Med. Genet.* — 2003. — № 6. — P. 33–37.
5. Bienvenu T., Villard L., de Roux N. et al. Spectrum of *MECP2* mutations in Rett syndrome // *Genet. Test.* — 2002. — № 6. — P. 1–6.
6. Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Улас В.Ю., и др. Цитогенетическая и молекулярно-цитогенетическая диагностика синдрома Ретта у детей // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 1998. — № 4. — P. 53–56.
7. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y. et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome. Analysis of 31 cases // *NeuroReport.* — 1996. — № 7. — P. 187–189.
8. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotii A.D., Soloviev I.V. FISH analysis of replication and transcription of chromosome X loci: new approach for genetic analysis of Rett syndrome // *Brain Dev.* — 2001. — № 23 (S1). — P. 191–195.
9. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y., et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys) // *Brain Dev.* — 2001. — № 23 (S1). — P. 196–201.
10. Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Юров Ю.Б. и др. Клинико-генетические корреляции при синдроме Ретта: изучение российской когорты больных // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2002. — № 10. — P. 23–29.
11. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwave activation of fluorescence in situ hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis // *Focus.* — 1994. — V. 16, № 4. — P. 115–116.
12. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Ioannou P. et al. Identification and molecular-cytogenetic characterization of large subset of human plasmids, cosmids PAC and YAc clones: the search of DNA probes for pre- and postnatal diagnosis // *Cs. Pediatr.* — 1997. — № 52. — P. 529–538.
13. Yurov I.Y., Vorsanova S.G., Ulas V.Y. et al. Molecular genetic and epigenetic studies of Rett syndrome: insights into genotype and phenotype correlations // *FENS Abstr.* — 2004. — 2A. — № 198. — 8 p.
14. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при невропсихических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики // *Вестник РАМН.* — 2001. — № 7. — С. 26–31.
15. Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group // *Ann. Neurol.* — 1988. — № 23. — P. 425–428.
16. Hagberg B., Skjedal O.H. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria // *Pediatr. Neurol.* — 1994. — № 11. — P. 5–11.
17. Shahbazian M.D., Zoghbi H.Y. Rett syndrome and *MECP2*: linking epigenetics and neuronal function // *Am. J. Hum. Genet.* — 2002. — № 71. — P. 1259–1272.
18. Villard L., Levy N., Xiang F. et al. Segregation of a totally skewed pattern of X chromosome inactivation in four familial cases of Rett syndrome without *MECP2* mutation: implication for the disease // *J. Med. Genet.* — 2001. — № 38. — P. 435–442.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

8 августа — 80 лет со дня рождения Святослава Николаевича Федорова (1927–2000), выдающегося российского офтальмолога, члена-корреспондента РАН, академика РАМН. С 1969 г. С.Н. Федоров — заведующий кафедрой глазных болезней Московского медицинского стоматологического института, затем — директор Московского НИИ микрохирургии глаза (1979), генеральный директор

Межотраслевого научно-технического комплекса микрохирургии глаза (1986). Он предложил для замены помутневшего хрусталика искусственный хрусталик из различных материалов. Разработал способ хирургической коррекции близорукости и астигматизма (радиальная кератотомия). Принимал участие в создании отечественных моделей инструментов, предназначенных для проведения опера-

тивных вмешательств на стекловидном теле и хрусталике. Предложил способы лечения тромбоза вен сетчатки, диабетической ретинопатии, двухэтапный способ кератопротезирования, микрохирургический вариант сквозной субтотальной кератопластики с применением неконсервированной роговицы. Был председателем Всероссийского общества офтальмологов (1981).

XII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 19–21 февраля 2008 г.

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Российская академия медицинских наук
- Союз педиатров России
- ГУ Научный центр здоровья детей РАМН
- ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
- ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет

ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА

Открытие Конгресса: **18 февраля 2008 года, 18:00**
Москва, ул. Волхонка, 15,
Зал Церковных соборов Храма Христа Спасителя

Научная часть Конгресса: **19–21 февраля 2008 года, 9:00–18:00**
Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА

Будет освещать все наиболее важные для детских врачей проблемы педиатрии.

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до **1 декабря 2007 г.** по электронной почте (решения Оргкомитета по заявкам будут направлены адресатам также по электронной почте).

Вниманию докладчиков: для демонстрации презентаций необходимо предоставлять материалы на CD-дисках или Flash-картах.

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**
ГУ Научный центр здоровья детей РАМН
Тимофеева Анна Георгиевна

E-mail: timofeeva@nczd.ru

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос в размере **1500 рублей** должен быть переведен на расчетный счет общественной организации «Союз педиатров России»: **Получатель платежа: Общественная организация «Союз педиатров России», ИНН 7704027058, КПП 773601001, р/с 40703810377020097001 в ЗАО «Международный промышленный банк», г. Москва, к/с 3010181000000000748, БИК 044525748**

Копия платежного поручения об оплате регистрационного взноса с указанием фамилий участников, названия учреждения должна быть выслана в адрес общественной организации «Союз педиатров России» (с пометкой «Оплата регистрационного взноса»). Возможна оплата при регистрации.

Адрес **тот же**
Кованова Наталья Николаевна

Телефон: **(499) 134-13-08**; E-mail: kovanova@nczd.ru

Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на:

- присутствие на всех заседаниях и симпозиумах Конгресса;
- получение папки со всеми официальными материалами Конгресса;
- получение бейджа участника Конгресса;
- размещение тезисов в сборнике материалов Конгресса.

Предварительная регистрация ведется на сайте Союза педиатров России: www.pediatr-russia.ru

Во время работы XII Конгресса можно оплатить ежегодный членский взнос в Союз педиатров России (2000 руб.) на 2008 г. Это позволит бесплатно участвовать в ежегодных научных мероприятиях Союза педиатров России, получать журналы, издаваемые Союзом педиатров России («Вопросы современной педиатрии» и «Педиатрическая фармакология») и другие информационные материалы.

ПОСЛЕУВЗВОВСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧЕЙ В рамках Конгресса проводятся «Школы специалистов».

В работе школ могут принять участие врачи-педиатры различных специальностей, организаторы здравоохранения, специалисты в области гигиены детей и подростков. Для участия в работе школ необходимо до **1 января 2008 г.** прислать по почте или по e-mail заявку с информацией об участнике (Ф.И.О., дата рождения, должность, место и стаж работы, адрес домашний и служебный, контактный телефон, e-mail). При посещении всех занятий слушатели получают сертификаты о прохождении школы с указанием часов.

Обучение для членов Союза педиатров России бесплатно!

Адрес **тот же**
Алексеева Екатерина Исосифовна,
Чистякова Евгения Геннадьевна

Телефон: **(499) 134-14-94**; E-mail: shkola@nczd.ru

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до **20 января 2008 г.** прислать по почте или e-mail заявку на участие, резюме работы объемом не более 2 страниц текста (оформление — см. «Тезисы»). Заявка должна содержать информацию об авторе (Ф.И.О., дата рождения, должность, организация, город, страна, контактный телефон, e-mail) и быть заверена подписью руководителя учреждения. Авторы присланных работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых и будут освобождены от уплаты регистрационного взноса. Авторам лучших работ будет предоставлена возможность выступить с устным докладом.

Адрес **тот же**
Намазова Лейла Сеймуровна

Телефон: **(499) 967-15-66, 967-14-18**; E-mail: konkurs@nczd.ru

* Опубликованы могут быть только работы, поступившие не позднее **1.12.2007 г.**

ТЕЗИСЫ

Оплата тезисов. Для публикации тезисов необходимо перевести сумму в размере 150 рублей на расчетный счет общественной организации «Союз педиатров России», либо оплатить регистрационный взнос, в который входит сбор за одну публикацию тезисов. Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана в адрес общественной организации «Союз педиатров России» с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия. Оплаченные тезисы должны поступить в Оргкомитет не позднее **1 декабря 2007 г.** по почте (обязательно с приложением дискеты!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы Конгресса педиатров России»).

Адрес **тот же**
Бирюкова Елена Геннадьевна

Телефон: **(499) 967-14-18**; E-mail: tezis@nczd.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ

Текст должен быть напечатан в редакторе MSWord, шрифтом Times New Roman 11, через один интервал и уместиться в рамку размером 130 мм x 175 мм. Название работы печатается в верхнем регистре без сокращений. С новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии), с новой строки — полное официальное название учреждения и город. Текст тезисов должен иметь следующую структуру: «Актуальность», «Цель исследования», «Пациенты и методы», «Результаты», «Заключение». В названии файла указываются фамилия первого автора и город, набранные без пробелов латинскими буквами. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например: Ivanov Moscow, Ivanov Moscow1).

Работы, присланные по факсу, без дискеты или оформленные не в соответствии с данными требованиями, а также позже установленного срока приниматься не будут. Оргкомитет вправе отказать в публикации материалов, не соответствующих тематике Конгресса или имеющих рекламную направленность. В таких случаях оплата за публикацию не возвращается.

Лучшие, по мнению научных консультантов, тезисы будут отмечены логотипом Союза педиатров России, а их авторы получат возможность представить свои работы на постерной сессии Конгресса.

* Работы, присланные до **15 ноября 2007 г.**, публикуются бесплатно.

Внимание: любые организационные вопросы Вы можете задать, написав по адресу: orgkomitet@nczd.ru

ВЫСТАВКА

Одновременно с Конгрессом будет работать 15-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка — 2008», на которой российские и зарубежные компании представят современное медицинское оборудование, новые лекарственные препараты, средства гигиены, продукты питания для детей.

Организатор выставки — Выставочная компания «Меткомцентр»

Адрес: **123610, Москва, Краснопресненская наб., 12,**
Центр международной торговли

Телефон: **(495) 681-76-65, 631-14-12**; E-mail: zmir@sumail.ru

ГОСТИНИЦА

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос. Заявки на бронирование мест в гостинице принимаются не позднее **20 января 2008 г.** Вопросами бронирования гостиниц для участников Конференции занимается туристическая компания «Интел Сервис Центр»:

Адрес: **117912, Москва, Ленинский проспект, 29, офисы 401–408**
Компания «Интел Сервис Центр»

Клебанова Ирина

Телефон: **(495) 956-44-22, 956-22-44**; E-mail: iklebanova@intelservice.ru