

# Генетика и эпигенетика редких болезней: от научных открытий — к ежедневной практике

*Редкие (орфанные) болезни в реальной клинической практике встречаются не часто, но, тем не менее, представляют собой серьезную медико-социальную проблему не только в Украине, но и во всем мире. Несмотря на современные достижения генетики и эпигенетики, внедрение инновационных технологий, диагностика и лечение редких патологий по-прежнему вызывают большие трудности. Проблемными также остаются вопросы, связанные с ранним выявлением орфанных заболеваний, созданием систем профилактики, оказанием таким пациентам эффективной медицинской помощи и обеспечением их лекарственными препаратами. Во время Международного конгресса «Генетика и эпигенетика редких болезней» (далее — Конгресс), проходившего 6–8 июня 2018 г. в Харькове, ведущие украинские и зарубежные специалисты обсудили наиболее важные вопросы, связанные с современными возможностями диагностики и терапии редких генетических заболеваний.*

## Открытие Конгресса

Организаторами мероприятия выступили Харьковский межобластной специализированный медико-генетический центр — Центр редких (орфанных) заболеваний при поддержке Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, Харьковской областной государственной администрации (ХОГА), Харьковского областного и городского советов, Управления здравоохранения ХОГА, Департамента здравоохранения Харьковского городского совета, Харьковского национального медицинского университета. Три дня работы Конгресса были чрезвычайно насыщены. Во время лекций, мастер-классов, пленарных и секционных заседаний, научных симпозиумов ученые уделили особое внимание вопросам диагностики и терапии редких и нейродегенеративных заболеваний, лизосомальных болезней накопления, муковисцидоза, актуальным проблемам генетики и эпигенетики редких болезней, реабилитации и лечения пациентов с орфанными заболеваниями.



Открыла работу Конгресса **Елена Гречанина**, член-корреспондент Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, профессор кафедры медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ), директор Украинского института клинической генетики и эпигенетики ХНМУ, генеральный директор Харьковского межобластного специализированного медико-генетического центра — Центра редких (орфанных) болезней, которая объявила о том, что редкие болезни как глобальная проблема человечества, объединяют сегодня специалистов, власть и общество, и это — залог успеха.



С первыми словами приветствия от государственной администрации региона выступила **Галина Сирошчан**, и.о. начальника Управления здравоохранения ХОГА, поприветствовала всех участников международного форума, отметив, что на данном мероприятии учеными и врачами общей медицины будут рассмотрены важнейшие вопросы современной генетики. Она сообщила, что Управление здравоохранения ХОГА тесно сотрудничает с Медико-генетическим центром, оказывающим высококвалифицированную медицинскую помощь жителям Харьковской области с редкими заболеваниями. Именно такое тесное сотрудничество позволяет повышать качество оказания медицинской помощи населению.



**Светлана Горбунова-Рубан**, заместитель главы Харьковского городского совета по вопросам здравоохранения и социальной защиты населения, подчеркнула, что тема орфанных заболеваний на сегодня актуальна, как никогда. Люди с редкими заболеваниями, особенно дети, требуют индивидуального внимания, создания необходимых условий для комфортного пребывания в обществе. Однако, к большому сожалению, им приходится сталкиваться с множе-

ством проблем. В частности, большие трудности возникают с обеспечением специализированным питанием пациентов с муковисцидозом и фенилкетонурией, дорогостоящими препаратами — с гемофилией и другими заболеваниями. Существенную проблему представляет отсутствие государственных программ по обеспечению таких пациентов необходимым лечением.

**С. Горбунова-Рубан** отметила, что помощь, оказываемая людям с орфанными заболеваниями, настолько точечная и мало-значительная по сравнению с масштабами потребностей, что, к сожалению, огромное количество пациентов с редкими болезнями ее так и не получают.

Докладчик пожелала успеха проводимому мероприятию, отметив, что на сегодня только научной работы мало, нужно думать о том, какие необходимо принять меры, действия и усилия для помощи людям с орфанными заболеваниями, и это — задача власти.



Профессор **Валерий Мясоедов**, профессор по научной работе ХНМУ, обратил внимание на то, что, когда речь идет о генетике, прежде всего, думают об уникальности. На самом деле так и есть, поскольку каждый человек уникален по своему состоянию здоровья, болезни, духа. Однако такая уникальность не является преградой для нахождения единомышленников и соратников. **В. Мясоедов** пожелал успешной работы форуму, отметив, что в зале собрались люди, которым характерно единомыслие, лидерство, новаторство, и объединяет их всех доброта.

## Международный опыт

Познавательными для участников мероприятия стали онлайн-доклады ведущих зарубежных специалистов в области генетики. Так, **Рубен Маталон**, профессор факультета педиатрии, биохимии и молекулярной биологии Техасского медицинского универ-

ситета (Галвестон, США), в своем выступлении уделил внимание проблеме диагностики и лечения пациентов с синдромом Канавана. Он представил результаты экспериментальных исследований, а также поделился клиническим опытом лечения пациентов с данной патологией, отметив, что в настоящее время существует несколько подходов — терапия фармакологическими средствами, стволовыми клетками и генная терапия. Следует помнить, что существует N-ацетиласпартатовая ацидурия, не связанная с болезнью Канавана. Такие пациенты поддаются лечению при помощи генной терапии или терапии стволовыми клетками; ферментная терапия может быть также вариантом лечения в случае преодоления гематоэнцефалического барьера.

**Нима Резаи**, президент Международной научно-образовательной исследовательской сети (USERN), рассказал о генетике редких иммунологических заболеваний, отметив, что на данный момент известно >250 видов различных заболеваний, при этом их количество ежегодно увеличивается. Выделяют несколько групп: иммунодефициты, влияющие на клеточный и гуморальный иммунитет, преимущественно недостатки антител, врожденные дефекты числа фагоцитов, их функций и совокупность обоих, заболевания иммунной дисрегуляции, дефекты внутреннего и врожденного иммунитета, аутовоспалительные заболевания, недостатки комплементов, другие четко определенные синдромы.

Н. Резаи подробно остановился на характеристике каждой из этих групп, подчеркнув, что применение генетической диагностики является крайне важным, поскольку она может изменить методику лечения пациентов с различными редкими заболеваниями.

## Паллиативная помощь (ПП) в Украине в условиях реформирования здравоохранения



Профессор **Раиса Моисеенко**, проректор по научно-педагогической и лечебной работе Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, представила доклад, посвященный оказанию ПП в Украине в условиях реформирования системы здравоохранения. Она напомнила, что ПП — это подход, позволяющий улучшить качество жизни пациентов (детей и взрослых) и их семей, которые столкнулись с проблемами, связанными с опасным для жизни заболеванием, путем предупреждения и облегчения страданий за счет раннего выявления, тщательной оценки и лечения боли и других физических симптомов, а также оказания психосоциальной и духовной поддержки.

В Законе Украины от 19.11.1992 г. № 2801-XII «Основы законодательства Украины о здравоохранении» указано, что на последних стадиях течения неизлечимых заболеваний пациентам оказывается ПП, включающая комплекс мероприятий, направленных на облегчение физических и эмоциональных страданий пациентов, а также оказание психосоциальной и моральной поддержки членам их семей. Такая помощь предоставляется бесплатно.



ПП в Украине также регулируется рядом нормативно-правовых актов, среди которых приказ МЗ Украины от 21.01.2013 г. № 41 «Об организации паллиативной помощи в Украине», приказ Министерства социальной политики и МЗ Украины от 23.05.2014 г. № 317/353 «Об утверждении Порядка взаимодействия субъектов при оказании социальной услуги паллиативного ухода дома неизлечимо больным», приказ Министерства социальной политики Украины от 29.01.2016 г. № 58 «Об утверждении Государственного стандарта паллиативного ухода».

Р. Моисеенко подчеркнула, что доступность и эффективность хосписного и паллиативного ухода обеспечивается при наличии профессиональной медицинской помощи (паллиативное/симптоматическое лечение), профессиональной психологической помощи, социальной и духовной/религиозной составляющей. Только наличие всех четырех компонентов свидетельствует об эффективной ПП. При проведении ПП должен применяться мультидисциплинарный интегральный подход с участием не только врачей общей практики, но и психологов, социальных работников, представителей духовенства.

Существует трехуровневая градация ПП: паллиативный подход, общая и специализированная ПП. Такая помощь может оказываться как в амбулаторных, так и стационарных условиях.

Докладчик отметила, что в Украине >350 тыс. взрослых и 250 тыс. детей, в том числе с орфанными заболеваниями, нуждаются в ПП. При этом ПП детям имеет свои особенности. В частности, количество умирающих детей небольшое в сравнении со взрослыми; многие состояния являются очень редкими; ПП может длиться всего несколько дней или месяцев, а может растягиваться на много лет; большинство заболеваний имеют семейный характер; такая помощь охватывает всю семью; нужно постоянное физическое, эмоциональное, интеллектуальное развитие; ребенок до последнего должен учиться, играть. Особенностью ПП детям также является разнообразие возможных организационных моделей (отделения ПП на базе многопрофильных детских стационаров, домов ребенка, выездные бригады ПП и др.).

## Расстройства аутистического спектра (РАС) как метаболическая проблема



**Юлия Гречанина**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой медицинской генетики ХНМУ, уделила внимание проблеме РАС у детей. Вниманию слушателей она представила результаты исследования, целью которого явилось определение характера клинически значимых метаболических нарушений как возможного механизма, участвующего в формировании РАС. Установлено, что появлению черт аутизма предшествовали несоблюдение условий вакцинации, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), неадекватное высокобелковое питание, стресс. Существенное влияние также оказывали особенности течения беременности и родов, в частности ранний токсикоз, агрессивное сохранение беременности, прием гормональной терапии, инфекции половых путей, слабость родовой деятельности.

Доказано, что риск развития аутизма повышают перенесенные бактериальные инфекции во время беременности, системное воспаление в организме беременной (повышение уровня С-реактивного белка в крови), грипп, ОРВИ, иммунные нарушения и аутоиммунные повреждения желудочно-кишечного тракта, нервной системы и генома плода. К факторам риска также относятся гипергликемия у беременной (в том числе гестационный сахарный диабет), выраженный или длительный стресс во время беременности, курение, ультразвуковое исследование на ранних сроках беременности, ультразвуковое сканирование эмбриона (особенно вагинальным датчиком).

Ю. Гречанина обратила внимание, что не только сами инфекции, но и факт их менеджмента может рассматриваться как фактор риска развития РАС. Так, прием во время беременности сульфаниламидов или пенициллина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, противосудорожных препаратов



(вальпроатов) повышает риск развития аутизма у детей. Показано, что повышение уровня фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в крови беременных увеличивает частоту РАС в 2 и 3 раза соответственно; при одновременном повышении уровня фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> этот риск возрастает в 12 раз.

Доказана связь РАС и дефицита витамина D. Так, уровень активного метаболита витамина D в крови детей с РАС снижен в 88,8% случаев; как правило, дефицит витамина D часто совпадает с повышением уровня гомоцистеина. Важным, по мнению докладчика, является исследование нарушения обмена аминокислот, поскольку дефицит аминокислот с разветвленной цепью может выступать фактором риска развития аутизма. Всем детям с РАС, у которых предполагается наличие метаболических нарушений, рекомендовано проведение такого исследования.

В настоящее время активно обсуждается проблема связи поражений желудочно-кишечного тракта и формирования аутизма. Полученные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев у пациентов с аутизмом отмечается дисбиоз кишечника, функциональная панкреатопатия, частая рвота, избирательность в питании, нарушение стула и др. В 38% случаев усиление неврологической симптоматики тесно связано с обострением диспептических нарушений.

Серьезную проблему, по мнению Ю. Гречаниной, представляет безосновательное назначение детям с РАС безглютеновой и кетогенной диеты. Такие диеты должны назначаться только строго по показаниям после проведения соответствующего обследования. Поскольку, к примеру, осложнения безглютеновой диеты могут привести к искусственно созданному дефициту витаминов и минералов, усилению белковой нагрузки, развитию кетоза и, как следствие — формированию вторичной митохондриальной дисфункции.

Ю. Гречанина подчеркнула, что единственной безопасной возможностью коррекции РАС является индивидуальная терапия на основе исходных метаболических характеристик пациента, лечение под контролем биохимических показателей биологических жидкостей. Пациентам с РАС показана коррекция питания, кофакторная и симптоматическая терапия, работа с психологом, коррекционным педагогом, логопедом, дефектологом, анималотерапия, иглорефлексотерапия и т.д.

Ранняя профилактика РАС носит популяционный и индивидуальный характер и требует улучшения среды обитания. Пренатальное индивидуальное программирование развития ребенка является жизненной необходимостью в сложившихся условиях. Индивидуальная профилактика может быть построена лишь на основе понимания причин нарушенного геномного здоровья в семье, определения триггеров, медиаторов, характера генетических нарушений с использованием системы периконцепционной подготовки.

### Эпигенетические и метаболические маркеры редких болезней



Говоря об эпигенетических и метаболических маркерах редких болезней, профессор **Анатолий Божков**, доктор биологических наук, заведующий кафедрой молекулярной биологии и биотехнологии, директор Научно-исследовательского института биологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, обратил внимание на существующие проблемы, связанные с диагностикой и лечением орфанных заболеваний. Он отметил, что в последнее время фиксируется тенденция к увеличению числа редких болезней, имеющих жизнеугрожающий характер. При этом фармацевтические компании неохотно разрабатывают лекарства для таких пациентов (в настоящее время созданы специальные препараты только для 200–300 орфанных патологий). Существенную проблему представляет неэффективность методов диагностики и терапии орфанных заболеваний. Редкие заболевания характеризуются высокой гетерогенностью, около 80% из них обусловлены генетическими факторами. Молекулярно-генетическое

тестирование только на несколько процентов повышает прогнозную эффективность традиционных биохимических маркеров.

По мнению докладчика, низкая эффективность диагностических тестов обусловлена отсутствием жестких причинно-следственных связей в организме, использованием старого редуционистского подхода (экстраполяция молекулярных изменений на организменный уровень), разрывом между фундаментальными знаниями и медициной. Решение этой проблемы может быть обеспечено диагностикой различных иерархических уровней организации биосистем, развитием системной биологии, ликвидацией разрыва между фундаментальными и прикладными исследованиями, разработкой и использованием в диагностике представлений о метаболической памяти и генных сетях.

А. Божков отметил, что практически все современные методы диагностики основаны на молекулярно-генетических показателях, на основе этих данных можно составить прогноз о фенотипическом (соматическом) проявлении. В то же время современные методы диагностики должны включать информацию о характеристике генных сетей с выделением главных и вспомогательных генных элементов и анализом функциональных генетических модулей, анализ эпигенотипа (паттерна метаболических функциональных систем), а также изменений фенотипа клеток и организма в целом с учетом темпоральных характеристик этих иерархических систем.

### Молекулярные подходы к менеджменту наследственных заболеваний



Профессор **Гаяне Акопян**, заместитель директора Государственного учреждения (ГУ) «Институт наследственной патологии Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины», рассказала о молекулярных подходах к лечению пациентов с наследственными заболеваниями. Она отметила, что ошибки в генетической программе — мутации — являются основанием для нарушений реализации генетической программы, определяющей склонность к болезни.

Заболевание возникает из-за невозможности измененного белка полностью обеспечить определенную функцию; мутации могут снижать активность белка через качественные изменения в гене — замену нуклеотидов, которая в свою очередь может привести к замене аминокислоты. Достаточно замены только одной аминокислоты, и белок уже не может создать активный центр фермента, стабильно удерживать трехмерную структуру, формировать комплекс молекул, эффективно связываться с другими белками. В результате возникает функциональный дефицит, характерный для большинства наследственных заболеваний.

Г. Акопян, подчеркнула, что золотым стандартом менеджмента лизосомальных болезней накопления является заместительная ферментная терапия (ЗФТ). Это касается не только лечения мукополисахаридоза (МПС) I, II, IV и VI типа, болезни Гоше, болезни Помпе, болезни Фабри, но и всех без исключения патологий, связанных с дисфункцией лизосомальных гидролаз. Однако следует помнить, что главное условие эффективности — раннее выявление больных, поскольку необратимые осложнения уменьшают вероятность достижения медико-социальной адаптации. Лизосомальные препараты для лечения лизосомальных болезней накопления действуют по принципу «здесь и сейчас»; при прекращении терапии можно забыть о возможном успехе.

Недостатком ЗФТ является невозможность лизосомальных ферментов проникать через гематоэнцефалический барьер. При некоторых формах лизосомальных болезней накопления присутствуют тяжелые нарушения со стороны центральной нервной системы. Поэтому ЗФТ при синдроме Хантера (МПС II) и синдроме Санфилиппо (МПС III A/B) оказывается неэффективной (препараты лизосомальных ферментов не могут преодолеть гематоэнцефалический барьер). К примеру, при синдроме Гурлера могут отмечаться такие тяжелые неврологические нарушения,

как гидроцефалия, связанная с дефектом резорбции спинномозговой жидкости из-за отложения гликозаминогликанов в мозговых оболочках и компрессии спинномозгового канала, и компрессия спинного мозга. Регресса неврологических проявлений удается добиться при своевременном назначении ЗФТ и трансплантации стволовых клеток (эффект связывают со стимуляцией астроцитов).

Для преодоления гематоэнцефалического барьера разработаны препараты AGT-181 (прошел I фазу клинических исследований у пациентов в возрасте >18 лет и взрослых с синдромом Хантера) и AGT-182 (II фаза клинических исследований у детей с синдромом Гурлер). Действие препаратов заключается в том, что ЗФТ предоставляется в сочетании с антителами к рецептору инсулина человека для преодоления гематоэнцефалического барьера и эффективной профилактики со стороны центральной нервной системы.

Г. Акопян обратила внимание на клиническую гетерогенность наследственных заболеваний. В частности, пациенты с МПС I типа при одинаковой активности фермента имеют разные клинические проявления заболевания (от легкой степени при синдроме Шейе до тяжелой степени при синдроме Гурлер). Установлено, что у 70% больных с синдромом Гурлер отсутствие активного энзима связано с носительством мутаций нонсенс в гене  $\alpha$ -L-идуронидазы.

Самые тяжелые клинические формы наследственных заболеваний связаны с нонсенс-мутациями (~30 млн человек в мире имеют болезни, связанные с такими мутациями). Вследствие этого была разработана Nonsense Suppression Therapy — стратегия «угнетения», или «открытия», стоп-кодона (read-through) для угнетения стоп-кодона и возобновления трансляции. Новой стратегией в менеджменте нонсенс-мутаций стал препарат РТС124. При мышечной дистрофии Дюшенна препарат хорошо переносился и замедлял прогрессирование болезни (получил разрешение на продажу для лечения амбулаторных пациентов — носителей нонсенс-мутации, которые не достигли 5-летнего возраста). В то же время при менеджменте муковисцидоза не выявлено существенной разницы по оценке функции легких по сравнению с когортой плацебо; улучшение функции легких отмечено у пациентов, не получавших ингаляции тобрамицина.

Говоря о перспективах терапии лечения тяжелых форм МПС, докладчик отметила, что препарат РТС124 признан орфанным препаратом для менеджмента синдрома Гурлер. Продолжаются клинические исследования с участием пациентов с синдромом Гурлер, носителей мутаций нонсенс; в ближайшее время должен появиться препарат аминогликозид NB84, показавший свою эффективность на животных моделях. В настоящее время завершаются экспериментальные исследования 6 новых лекарств с эффектом супрессии стоп-кодона для менеджмента не только синдрома Гурлер, но и тяжелой формы синдрома Хантера и синдрома Санфилиппо.

Перспективным является применение нусинерсена (nusinersen) — препарата для лечения детей (в том числе новорожденных) и взрослых со спинальной мышечной атрофией, вызванной мутацией в гене *SMN1* дефицита белка SMN.

## Проблема старения населения Украины



**Вера Чайковская**, заведующая лабораторией социальной геронтологии ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», обратила внимание на проблему старения населения, отметив, что во всем мире регистрируют неуклонное увеличение количества людей пожилого возраста. Украина занимает 28-е место среди европейских стран по уровню старения населения, что, к сожалению, связано не с увеличением продолжительности жизни, а с высоким уровнем смертности и миграции украинцев.

Согласно проведенным исследованиям, установлено, что населению Украины свойственен феномен ускоренного старения. По мнению академика В.В. Фролькиса, генно-регуляторные механизмы старения являются основой развития распространенных

видов возрастной патологии — атеросклероза, рака, сахарного диабета, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера. В зависимости от экспрессии или регрессии тех или иных генов и будет развиваться тот или иной синдром старения, та или иная патология. Существуют различные синдромы старения, среди которых особое место занимают синдромы ускоренного или замедленного старения. Так, ускоренное старение характеризуется более быстрым развитием возрастных изменений организма, его функциональных систем, органов и тканей по сравнению с изменениями, которые происходят при физиологическом старении. При ускоренном старении биологический (функциональный) возраст человека превышает хронологический (календарный) возраст.

В. Чайковская отметила, что наиболее ярким примером генетически детерминированного преждевременного старения является прогерия детей (синдром Хатчинсона — Гилфорда) и прогерия взрослых (синдром Вернера). Оба заболевания имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. Причиной синдрома Хатчинсона — Гилфорда является мутация гена *LMNA*, кодирующего белок ламин А, из которого состоит мембрана клеточных ядер. Симптомы ускоренного старения начинаются в возрасте 12–18 мес, продолжительность жизни не превышает 15–20 лет, такие пациенты, как правило, умирают от инфаркта миокарда, инсульта. При синдроме Вернера причиной заболевания является дефект гена *WRN*, нарушается ДНК и обмен соединительной ткани. Ускоренное старение начинается в период полового созревания, а продолжительность жизни составляет 30–40 лет.

В. Чайковская подчеркнула, что негативное влияние окружающей среды, вредные привычки, низкая физическая активность, неправильное питание, стресс способны негативно влиять на работу генома. Именно поэтому необходимо прикладывать все усилия для того, чтобы избежать влияния этих факторов.

## Митохондриальные болезни: взаимоотношения фенотипа и генотипа

Чрезвычайно актуальной для участников мероприятия стала лекция Е. Гречаниной, посвященная митохондриальным болезням. Оратор поделилась 20-летним опытом диагностики и лечения митохондриальных болезней, который был высоко оценен государством (за выполненную работу присуждена Государственная премия Президента Украины для молодых ученых). Профессор отметила, что на сегодня известно 229 генных дефектов митохондриального энергетического метаболизма, из которых 192 — ядерных и 37 — митохондриальных. Митохондриальные дисфункции представляют результаты течения нарушенного энергетического обмена, в котором возникли изменения благодаря действию ядерных или митохондриальных мутаций, взаимодействию генов, эпигенетических и внешнесредовых факторов.

В настоящее время митохондриальную дисфункцию рассматривают как типичный патологический процесс, для которого не существует нозологической и этиологической специфичности; ее следует считать патобиохимическим механизмом нейродегенеративных расстройств широкого спектра. В то же время митохондриальные болезни представляют собой гетерогенную группу заболеваний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий и нарушением тканевого дыхания. Особенности митохондриальной дисфункции являются наследование от одного ооцита, случайная сегрегация мутаций в зародышевых линиях, разное количество копий в одной клетке, независимая репликация клеточного цикла, количественные мутации, гетероплазмия, пороговый эффект, повышенная степень мутации.

Е. Гречанина представила результаты исследования по оценке разнообразия гаплотипов митохондриальной ДНК населения Украины. В процессе выполнения этой работы построена медианная сеть, отображающая филогенетические отношения гаплотипов митохондриальной ДНК в популяции украинцев, оценено влияние популяционных полиморфизмов. Полученные данные свидетельствуют о генетических особенностях митохондриальной ДНК в современных украинских популяциях, а также обосновали необходимость их учета для эффективного прогнозирования,



диагностики и профилактики моногенной и мультифакториальной патологии, ассоциированной с функциональной недостаточностью митохондрий.

Также проведено популяционное исследование частоты полиморфных вариантов генов ферментов фолатно-метионинового цикла, изучение влияния полиморфизмов митохондриальной ДНК и полиморфных вариантов генов *C677T MTHFR*, *A66G MTRR* на клинические проявления митохондриальной дисфункции. На основании полученных данных разработаны континуум клинических определений митохондриальной дисфункции, клинический маршрут пациента с данной патологией, алгоритм диагностики заболевания и схема комплексного лечения, что позволило повысить эффективность диагностики до 93% и получить стабильную ремиссию у значительного количества пациентов с митохондриальной дисфункцией.

В продолжение выступления Е. Гречанина на клинических примерах трех сложных случаев митохондриальной болезни — синдроме Лея, синдроме Альперса и MELAS-синдроме — подробно рассказала об особенностях генетической гетерогенности заболеваний, клинических полиморфных признаках данных нозологических форм и методах диагностики.

Докладчик отметила, что митохондриальные дисфункции могут быть составляющей клинических проявлений у пациентов с разными наследственными заболеваниями. Уточняющая диа-

гностика данной патологии должна включать клинико-генетические, биохимические и молекулярно-генетические исследования. Глубокое изучение характера мутационных процессов должно сочетаться с дополнительными исследованиями, как морфофункциональными, так и биохимическими, что позволит гармонизировать полученные данные взаимодействия генетических событий и их последствий — биохимических изменений. Персонализированный подход к комплексной диагностике митохондриальной дисфункции, проведение сопоставления фенотипа и генотипа, по мнению Е. Гречаниной, является единственным путем преодоления диагностических проблем.

Программа Конгресса оказалась чрезвычайно разнообразной и насыщенной, всего было представлено более 50 докладов, посвященных наиболее актуальным вопросам современной генетики и эпигенетики, применению инновационных методов диагностики, современным возможностям лечения редких болезней. Участники мероприятия смогли получить новую информацию об орфанных заболеваниях, на клинических примерах узнать об особенностях течения редкой патологии и пополнить свой профессиональный багаж знаний. Завершилось мероприятие подведением итогов работы и принятием резолюции.

**Марина Колесник,**  
фото автора

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Риск развития гестационного сахарного диабета можно определить в начале беременности



По данным исследователей Национальных институтов здравоохранения (National Institutes of Health), США, анализ крови, проведенный на 10-й неделе беременности, может помочь выявить женщин с риском развития гестационного сахарного диабета (ГСД), который представляет серьезную угрозу для здоровья матери и ребенка. Результаты данной работы опубликованы в журнале «Scientific Reports».

#### ГСД и его диагностика

ГСД развивается только во время беременности и проявляется повышением уровня глюкозы в периферической крови. Данная патология увеличивает вероятность повышения артериального давления у беременной, ее потребность в кесаревом сечении во время родов, а также в долгосрочной перспективе повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Кроме того, диагностированный ГСД у беременной повышает вероятность того, что при рождении ее будущий ребенок будет отличаться чрезмерным ростом и массой тела.

Обычно беременные проходят скрининговое исследование, позволяющее оценить у них наличие признаков ГСД между 24-й и 28-й неделей беременности. В ходе данного исследования ученые оценивали возможность применения данных уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), который обычно используют для диагностики сахарного диабета 2-го типа, для идентификации признаков ГСД в I триместре беременности. Известно, что по показателям HbA1c можно судить о среднем уровне глюкозы в крови в течение предыдущих 2 или 3 мес. По словам авторов работы, ранее практически не проводилось исследований, посвященных изучению вопроса, может ли определение уровня HbA1c помочь в оценке риска развития ГСД. Во всех похожих исследованиях участие принимали женщины, у которых уже отмечался высокий риск патологии.

#### Изменение уровня гликозилированного гемоглобина в ходе беременности

Для данной работы исследователи проанализировали результаты крупного обсервационного исследования «NICHD Fetal Growth Study», в котором в период с 2009 по 2013 г. приняли участие более 2000 женщин с нормально протекающей беремен-

ностью. Ученые сравнили показатели HbA1c у 107 беременных, у которых позже был диагностирован ГСД, и показатели у 214 женщин, у которых не отмечено развития данной патологии. Большинство женщин сдавали кровь для определения уровня HbA1c во время беременности 4 раза: в начале беременности (8–13-я недели гестации), в середине (16–22-я и 24–29-я недели гестации) и в конце беременности (34–37-я недели гестации).

Ученые подчеркнули, что у женщин с ГСД отмечался более высокий уровень HbA1c (в среднем — 5,3%), чем у беременных без данной патологии (средний уровень — 5,1%). Увеличение HbA1c выше 5,1 на 1,1% на ранних сроках беременности было связано с повышением риска развития ГСД на 22%. Во II триместр беременности уровни HbA1c снижались в обеих группах участниц. Тем не менее в III триместр уровни HbA1c повысились, что согласуется со снижением чувствительности к инсулину, которое часто возникает в течение этого периода.

#### Выводы и перспективы новых исследований

Комментируя, руководитель работы доктор Куилин Чжан (Cuilin Zhang) заметила, что полученные результаты свидетельствуют о том, что определение уровня HbA1c может помочь выявить женщин с риском развития ГСД уже в I триместр беременности, когда изменение образа жизни может быть наиболее эффективным шагом для снижения вероятности возникновения патологии. Известно, что умеренные занятия спортом и здоровая диета способствуют снижению уровня глюкозы в крови во время беременности. Если эти меры не будут успешными, лечащие врачи могут назначить инсулин для поддержания адекватного гликемического контроля.

Доктор К. Чжан отметила, что она считает необходимым проведение дальнейших исследований для ответа на вопрос о том, может ли измерение уровня HbA1c в I триместр беременности определять более поздний риск развития ГСД у женщины. Аналогичным образом, исследования необходимы для определения того, может ли снижение уровня HbA1c наряду с изменениями образа жизни, будь то на ранних сроках беременности или до ее наступления, снизить риск заболевания.

**Hinkle S. N., Tsai M. Y., Rawal S. et al. (2018)** HbA1c measured in the first trimester of pregnancy and the association with gestational diabetes. *Scientific Reports*, Aug. 16 [Epub. ahead of print].

**NIH/Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (2018)** Blood test may identify gestational diabetes risk in first trimester, NIH study indicates: Early screening could allow for lifestyle changes before condition develops. *ScienceDaily*. Aug. 16.

**Юлия Котикович**