

Здравоохранение

Ген рожденья

Генная терапия стала чаще справляться со считавшимися ранее неизлечимыми заболеваниями: растет число успешных клинических исследований, все больше генотерапевтических препаратов выводится на рынок. У пациентов с неизлечимыми болезнями появляется шанс жить и вести полноценную жизнь.

— инновации —

Пациент-смайлик

Маленькая Катя — малышка с самой тяжелой и прогрессирующей формой спинальной мышечной атрофии (СМА) 1 типа, младенческой. — слабела на глазах. Эта генетически обусловленная патология буквально съедала девочку — пациент со СМА угасает из-за поражения нервной системы и постепенной атрофии мышц. СМА вызвана мутацией гена SMN1, который кодирует SMN — белок выживаемости моторных нейронов. В результате мутации ген SMN1 утрачивает свою функцию, в нужных количествах белок не производится, двигательные нейроны, контролирующие сознательное движение мышц, отмирают. По статистике большинство детей с диагнозом «СМА» не доживают до 2 лет и только 10% могут отметить свой двухлетний юбилей. Причиной смерти становятся пневмония, остановка сердца или дыхательная недостаточность. Болезнь Кати — тяжелое и страшное заболевание из группы редких генетических болезней, которые встречаются в одном случае на 6–10 тыс. новорожденных. Ежегодно в России рождается не менее 200 детей с различными формами СМА (всего их пять). При этом пациенты, «законанные» в теле, не теряют возможности ясно мыслить — интеллект больных полностью сохранен.

Сегодня медицина умеет лечить порядка 300 генетических заболеваний, и маленькой Кате повезло: она получила нужное лечение вовремя и продолжает жить. Если раньше пациентам, которые считались неизлечимыми и умирали в раннем детском возрасте, была доступна только симптоматическая терапия, направленная на поддержание и реабилитацию, то после появления патогенетического лечения, к которому относится генная терапия, при ряде патологий появилась надежда на практически полное клиническое излечение.

В мире насчитывается 7 тыс. редких болезней, большинство из которых имеют генетическую обусловленность: их причины — изменение структуры ДНК, то есть мутация генов. Генетические заболевания связаны с поломкой генетического аппарата, отвечающего за наследственность. Уже сегодня медики с помощью ферментозаместительной терапии успешно лечат врожденное генетическое заболевание — болезнь Гоше, в основе его лежат мутации гена глюкоцереброзидазы. Генной терапии поддается редкая наследственная патология, вызываемая мутацией гена RPE65, амавроз Лебера (дистрофия сетчатки). Для лечения пациенту прямо через глазное яблоко за сетчатку вводится раствор с генетически модифицированным вирусом, который несет в себе «правильный» ген RPE65. Самое распространенное среди всех наследственных заболеваний, возникающее из-за мутаций в гене CFTR, — муковисцидоз — современная наука предлагает лечить коректорами CFTR.

Генный вызов XXI века

Если для XIX века поворотным моментом в развитии медицины стали вакцины, в XX веке — антибиотики, то в нынешнем столетии таким инновационным флагманом стала генная инженерия. Рожденная в 1970-х годах в американских лабораториях, она прошла долгий и трудный путь, полный прорывов и поражений. Ее развитие сопровождали и ограничивали всевозможные этические дилеммы фактически сразу после того, как биологи из двух ведущих университетов — Бойер из Калифорнийского в Сан-Франциско и Стэнли Коэн из Стэнфордского — обнаружили явление прямого переноса фрагментов ДНК от одной бактерии к другой при непосредственном контакте этих клеток и создали первый трансгенный организм. Бум генетической медицины начался после случая полного выздоровления пациентки, рожденной без иммунитета, Шанти Десильвы с синдромом комбинированного иммунодефицита. Большой кололи инъекции нормального гена ADA (обе версии гена ADA у нее были бракованными), искусственно встроенного в вирус герпеса.

С тех пор медики уже научились исправлять дефекты генов, вызванные мутациями в структуре ДНК или поражением ДНК вирусами, с помощью введения в организм новых генетических конструкций, способ-

ных восстановить или заменить дефектный ген. Сегодня именно эта область медицины считается одним из перспективных методов в борьбе с тяжелыми генетическими и редкими заболеваниями.

По словам члена-корреспондента РАН, главного внештатного специалиста по медицинской генетике Минздрава РФ, директора Медико-генетического научного центра им. академика Н. П. Бочкова, Сергея Куцева, генная терапия — это не просто лекарство, а целая технология: «В современной медицине есть такое понятие, как генотерапевтический лекарственный препарат. По сути, он состоит из двух частей. Первая часть — это вектор, который является несущей конструкцией. Он доставляет терапевтический генетический материал в клетки-мишени. Вторая часть — это собственно новый генетический материал, а именно тот ген, дефект которого есть у пациента. Понятно, что все не так просто: существуют разные векторы, генные конструкции, возможности усиления активности генов. Тем не менее уже доказано, что такое лечение эффективно».

Директор Института перинатологии и педиатрии Центра Алмазова врач-педиатр Татьяна Первунина отмечает, что с клинической точки зрения генная терапия, которая включает в себя несколько подходов к изменению генетического материала: замена мутированного гена, его коррекция или добавление «здорового» гена, способна остановить и даже обратить вспять течение заболе-

Сегодня медицина умеет лечить порядка 300 генетических заболеваний, и маленькой Кате повезло: она получила нужное лечение вовремя и продолжает жить

вания. «Хотя генная терапия изучалась десятилетиями, только в последние годы были достигнуты впечатляющие клинические достижения в лечении ряда наследственных заболеваний», — отмечает эксперт.

Успех генных препаратов в том, что они не меняют геном человека, чего ранее опасались ученые, когда были попытки устроить саму «помошку» генома, уточняет заведующая психоневрологическим отделением №2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева врач-невролог Светлана Артемьева. «За генокоррекцию, которая существует в рамках новой генной терапии, не влияет на весь геном человека. Введенная генная конструкция замещает функцию дефектного гена, в результате продуцируется белок, необходимый организму. Таким образом, новый ген функционирует вместо патологического, сломанного гена, не изменяя структуру генома. Такая конструкция безопасна для человека и не будет передаваться потомству», — поясняет врач-невролог.

Врачи все же отмечают, что при лечении генетических заболеваний острее встает ряд этических вопросов. «Например, необходимо определить границы разглашения медицинской информации. Пациент с диагностированным генетическим заболеванием может не хотеть ставить в известность родственников, а они подвергаются риску заболевания. Кроме того, необходимо строгое регламентирование проводимых исследований, чтобы исключить неправомерное использование технологий редактирования генома», — подчеркивает Татьяна Первунина.

Дорогой генный хирург

В мире сегодня зарегистрировано порядка десяти генотерапевтических препаратов, еще сотни проходят вторую и третью фазы клинических испытаний, в том числе в России, а это очень близко к практическому применению. В основном речь о препаратах для лечения наследственных заболеваний: спинальной мышечной атрофии, дистрофии сетчатки и других. Более перспективны в лечении такими препаратами порядка 500 заболеваний, которые относятся к наследственным болезням обмена веществ, крови. Генотерапевтические подходы применяют и для лечения онкологических заболеваний.

Разработка высокотехнологичных лекарств генной терапии — долгий и ресурсозатратный процесс. Компании бьются за результат десятилетиями и тратят миллиарды дол-



Специалисты убеждены: придет время — генные препараты будут создаваться для конкретного пациента

ларов на разработки, поэтому у препаратов космические цены и они чаще всего попадают в рейтинг самых дорогих лекарств мира — речь идет о сотнях тысяч и даже миллионах долларов за лекарство. Например, генотерапевтический препарат для лечения врожденного заболевания крови, при котором у пациентов снижается способность вырабатывать гемоглобин, стоит \$1,77 млн, цена препаратов для лечения онкогематологических заболеваний с помощью генномодифицированных Т-клеток с химерными рецепторами антигена (CAR-T) варьируется от \$373 тыс. до \$475 тыс., и это без учета огромнейших расходов на госпитализацию. Стоимость препаратов для лечения СМА разнится еще сильнее: одна доза препарата для регулярно-

ного типа занимается также российская фармкомпания «Биокад». Однако пока срок государственной регистрации и выхода на рынок отечественного лекарства для лечения СМА определен на 2026 год. Так что у американского лекарства есть все шансы стать первым в России зарегистрированным препаратом генной терапии — досье на регистрацию было подано в Минздрав в июле 2020 года. Сейчас лекарству присвоен орфанный статус, что позволяет запустить процесс ускоренной регистрации — будут засчитаны результаты исследований в других странах на основе описания методик. Для компании-разработчика это было критически важно — препарат представляет собой продукт персонализированной медицины, когда инъекция создается под нужды конкретного пациента. При стандартной государственной регистрации он должен пройти обязательную по российским законам экспертизу качества образцов. Такая процедура для семи-десяти упаковок обойдется фармпроизводителю в \$16–20 млн — это фактически половина годовой потребности страны в 2020 году. Кроме того, в России сложно найти сертифицированную лабораторию, которая бы смогла провести экспертизу качества образцов. «Производство таких препаратов и путь их к пациенту существенно сложнее, чем у низкомолекулярных и биологических лекарств. Избыточная процедура их выхода на рынок — это проблема не только одного лекарства, а всех высокотехнологичных препаратов подобного типа. Необходимо изменить систему оценки качества генотерапевтических препаратов при государственной регистрации для ее корректной работы», — отмечает разработчик препарата.

Траектория на выздоровление

С появлением высокотехнологичных лекарств в лечении неизлечимых заболеваний наступила настоящая эпоха революции, отмечают эксперты. «Мы переходим от неизлечимого заболевания к новому, большому возможности, к более эффективной борьбе с заболеванием, а значит, к большей ответственности и большим ожиданиям. Сегодня новая терапия, новая эра для больных СМА заставляют нас подумать, приспособиться и адаптироваться всех вместе: и пациентов, и врачей — к новым условиям болезни», — говорит директор фонда «Семьи СМА»

раты, 130 — «Спинразу», единственного зарегистрированный препарат в России, еще 20 человек получили генную терапию.

«Ни один препарат не способен избавить больного СМА от СМА навсегда. Однако если лекарство стабилизирует его состояние — это уже очень крутой результат. Но мы видим, что терапия приносит и улучшения. Благодаря лечению новыми препаратами заболевание меняет траекторию — даже среди статистических данных при СМА 1 типа, которые никогда даже не сидят без лечения и чаще всего не удерживают голову и погибают в 85% случаев в возрасте до 2 лет, — появляются показатели „ходит с поддержкой“, „сидит самостоятельно без поддержки“. Еще несколько лет назад это не было возможным», — отмечает Ольга Германенко. По ее словам, говоря о терапии в будущем, у пациента и врача должен быть выбор из лекарств, поэтому лекарства, которые уже доказали свою эффективность необходимо регистрировать в России, подчеркивает эксперт.

«Я точно знаю, что 15 детей в различных учреждениях России и за рубежом получили препарат генной терапии для лечения СМА. Могу сказать, что результаты обнадеживающие. У тех пациентов, кто принимает лекарство в течение первого года жизни, нейроны не только не погибают, но еще и рождаются. После применения препарата есть стабилизация моторной функции и отмечается ее улучшение. Еще пока мало данных, но даже те данные, которые мы уже получили, не могут не радовать и даже восхищать», — говорит Сергей Куцев.

Всего с начала применения препарата лечение получили более 600 пациентов по всему миру, включая применение в рамках клинических исследований всех фаз, программу управляемого доступа (действует в странах, где препарат не зарегистрирован, и позволяет бесплатно распределить до 100 доз препарата в течение года), а также коммерческое приобретение. В России препарат пока не зарегистрирован, его ввозят по жизненным показаниям для конкретных пациентов по решению врачебных комиссий и при одобрении Минздрава РФ.

Распознать вовремя

Исследования показывают, что лечение СМА дает максимальный эффект, когда оно начинается на досимптоматической стадии — в это время ни родители, ни врачи не видят клинических проявлений. Чем раньше начинается лечение, тем эффективнее будет любой препарат из имеющихся на сегодняшний день.

«Когда ребенок начинает получать лечение до трех месяцев, у него появляется возможность приобрести, а не терять двигательные навыки, появляется способность сидеть, стоять, ходить. Многие зависят от функционального статуса пациента, от того, когда дебютировало заболевание. Если ребенок уже имеет проявления СМА и много чего потерял в моторно-двигательном плане, у него имеются параличи, то введение ему генной конструкции остановит гибель мотонейронов, но восстановиться ему будет тяжелее и у каждого ребенка будет собственный реабилитационный потенциал восстановления. Это как после инсульта или травмы: часть нервной системы повреждена, и теперь нужно проводить активную реабилитацию», — рассказывает врач-невролог Светлана Артемьева. Ответ на реабилитацию при СМА у всех разный, уточняет врач, при этом чем младше ребенок, тем больше у него возможностей восстановиться. Кто-то может восстановить и приобрести новые навыки, часть детей останутся с ограниченными

двигательными возможностями, но у них появится возможность не только жить, но и жить на качественно новом уровне, уточняет врач.

Проблема в том, что выявить малышей, больных СМА, без специальных исследований невозможно. Дети, у которых уже проявились первые признаки заболевания, а специалисты подозревают его генетическую природу, направляются преимущественно в Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова. Там им проводят генетическое тестирование для молекулярного подтверждения или снятия диагноза «СМА». Путь к установлению диагноза у многих пациентов составляет много месяцев. Например, родители Кати узнали, что девочка больна СМА, в девять месяцев — спустя четыре месяца после того, как забили тревогу и обратились к врачам, заметив, что у пятимесячной малышки слабеют ножки.

Скрининг новорожденных на СМА — один из инструментов реальной борьбы с заболеванием: он позволяет ставить диагноз на досимптоматической стадии. «Если „поймать“ болезнь в этот период, то развитие детей со СМА не будет отличаться от нормы. Именно неонатальный скрининг на СМА дает возможность диагностировать заболевание до развития симптомов, рано начать лечение и предотвратить инвалидизацию и даже смерть ребенка. К сожалению, сейчас все новорожденные обследуются только на пять следственных заболеваний. В экономически развитых странах в программы скрининга все чаще включается скрининг на СМА: в некоторых странах Европы, во многих штатах США», — отмечает Сергей Куцев. Расчетную стоимость скрининга он оценивает от 200–300 руб. для одного пациента. «Может, дешевле. Поэтому скрининг, профилактическое выявление болезни выгодно для государства, которое получает полноценных членов общества, а не детей-инвалидов. Инвалидизация — это большое экономическое бремя для государства», — подчеркивает эксперт.

Госпомощь ищет

Государство за последние годы все больше обращает внимание на лечение редких генетических заболеваний, в том числе СМА, во многом благодаря сформированному пациентскому сообществу и его запросу на эффективную терапию. В июле были опубликованы клинические рекомендации по лечению болезни, сейчас готовятся стандарты оказания медицинской помощи пациентам со СМА. В августе 2019 года в Москве была запущена пилотная программа скрининга. Она позволяет выявить новорожденных с высоким риском развития СМА. Ее реализует Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова пока на базе трех перинатальных центров — ГКБ им. Е. О. Мухомина, ГКБ им. С. С. Юдина, НМИЦ акушерства и гинекологии им. В. И. Кулакова, в будущем запланировано расширение программы.

Государство заявило о намерении решить одну из главных проблем в лечении СМА — отсутствие финансирования на дорогостоящее лечение. В июне президентом РФ Владимиром Путиным было заявлено о создании фонда помощи детям, страдающим тяжелыми заболеваниями и нуждающимся в дорогих лекарствах. По оценкам Минфина, бюджет фонда может составить 60 млрд руб. — это средства налоговых поступлений в виде повышения НДС/ФЛ с 13% до 15% с доходов свыше 5 млн руб. в год. В фонде «Семьи СМА» уточняют, что пока идет обсуждение, как именно будет работать этот механизм помощи. Согласно итальяскому поручению президента, он должен быть разработан к 1 ноября. «Мы очень рассчитываем, что принимаемые решения позволят сделать лекарственное обеспечение для пациентов со СМА доступным, бесперебойным и гарантированным, а помощь — своевременной», — отмечает директор фонда «Семьи СМА» Ольга Германенко.

Что касается инноваций в генной терапии, российские ученые и врачи не сомневаются, что государство будет активно заниматься вопросами использования генотерапевтических методов лечения и стимулировать развитие этих технологий. Главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава РФ Сергей Куцев отмечает, что перспективы для генотерапевтических подходов лечения пациентов с наследственными, онкологическими и гематологическими заболеваниями в России очень хорошие. «Придет время, и генные конструкции, которые изготавливают сейчас для конкретного заболевания, будут создаваться для конкретного пациента, даже при внутритрунном лечении плода, непосредственно в клинике», — уверен эксперт.

Дарья Николаева