

В 2023 году томские генетики обследовали более 130 000 младенцев для выявления редких патологий

29 февраля во всем мире отмечается День редких заболеваний. В рубрике «Колонка директора» говорим с академиком РАН, директором Томского НИМЦ **Вадимом Степановым** о профилактике, диагностике и лечении редких наследственных патологий.

«Редкие» цифры

С начала 2023 года в России стартовал расширенный неонатальный скрининг: новорожденных в первые дни жизни проверяют на 36 редких наследственных заболеваний. НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ стал одним из десяти федеральных центров, проводящих такое обследование.

Как сообщил директор Томского НИМЦ, академик РАН Вадим Степанов, в 2023 году специалисты Медико-генетического центра (Генетической клиники) НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ обследовали более 130 тыс. младенцев, родившихся на территории 10 регионов СФО. «Редкий» диагноз подтвердился у 64 пациентов: выявлено 42 случая наследственных болезней обмена, 12 случаев спинальной мышечной атрофии (СМА) и 10 случаев первичного иммунодефицита. Благодаря ранней диагностике маленькие пациенты получили шанс вовремя начать терапию.

- С 2006 года в России проводился скрининг новорожденных на 5 редких наследственных заболеваний, для которых, в случае раннего обнаружения, существует лечение. Всего в рамках такого скрининга было протестировано 23 миллиона новорожденных, выявлено 18 тыс. больных.
- По данным Минздрава РФ, на территории России в 2023 году родилось более 1 200 000 детей, расширенный неонатальный скрининг на 36 заболеваний охватил 99% новорожденных. Всего было выявлено 633 случая «редких» диагнозов, в том числе, 355 пациентов с наследственными болезнями обмена, 175 пациентов с первичным иммунодефицитом и 105 пациентов со СМА.

Что значит - орфанные заболевания?

Рассказывает академик РАН Вадим Степанов

Orphan с английского переводится как «сирота». Соответственно, орфанными заболеваниями называют единичные, редко встречающиеся патологии. Это, как правило, хронические, тяжелые, жизнеугрожающие болезни, которые требуют сложного специфического лечения.

В нашей стране орфанными считаются заболевания, которые встречаются в одном случае на 10 000. Есть заболевания, которые встречаются еще реже:

один случай на 20 000, на 100 000. Официальный перечень орфанных болезней в России сегодня включает более 200 заболеваний. Для них есть протоколы диагностики и способы лечения. В то же время, в мире таких болезней гораздо больше, среди них подавляющее большинство передаются по наследству и связаны с нарушением работы того или иного гена. Сейчас описано около 7,5 тыс. таких болезней, а количество больных исчисляется сотнями тысяч по всему миру: серьезный груз! Все эти патологии опасны, и чаще всего начинают проявляться в раннем детстве. Именно поэтому такое большое внимание уделяется своевременной диагностике: ведь, чем раньше удалось выявить патологию, тем больше шансов на эффективное лечение.

Тяжелое наследство

- Вадим Анатольевич, возможно ли, что оба родителя здоровы, но при этом у них рождается ребенок с редким наследственным заболеванием?

- Начнем с того, что в геноме каждого из нас есть 10-15 мутаций, приводящих к тяжелым наследственным, в том числе орфанным, болезням. Они не проявляются, поскольку находятся в "скрытой" гетерозиготной форме, а сами эти болезни, как правило, рецессивны (нужно 2 мутантных аллеля, чтобы болезнь проявилась). Т.е. любой здоровый человек является носителем "скрытых" мутаций для 10 - 15 редких болезней. Таким образом, **наследственное заболевание вполне может стать неожиданностью**, ведь родители не имеют никаких признаков, а у ребенка они проявляются. И таких случаев подавляющее большинство.

Реальный механизм, который позволяет бороться с орфанными болезнями - скрининг новорожденных. Сам процесс скрининга простой и эффективный, по капле крови с помощью тандемной масс-спектрометрии мы анализируем весь необходимый спектр метаболитов. Потом при необходимости проводится подтверждающая диагностика. А СМА и первичный иммунодефицит скринируются с помощью молекулярно-генетических технологий.

Но подчеркну: имеет смысл выявлять только те болезни, которые мы можем лечить.

- Как сегодня обстоят дела с терапией для «редких» пациентов?

- Для целого ряда орфанных болезней существует эффективная терапия. И мы можем если не излечить болезнь полностью, то хотя бы купировать ее проявления. Смысл в том, чтобы скорректировать эффект гена: либо устранить молекулярную причину патологии на внутриклеточной стадии, либо «добавить» тот продукт, который в норме должен производиться организмом, но не производится. Один из самых известных примеров - терапия СМА. Рассмотрим несколько подходов:

- Препарат «Спинраза», \$750 000 за годовой курс. Это так называемый антисмысловый олигонуклеотид, молекула РНК, которая связывается со специфической РНК гена, кодирующего поврежденный белок, и обеспечивает нормальный процессинг этого белка. Иными словами, это некая коррекция мутации внутри клетки.

- Препарат «Золгенсма», более \$2 млн. за годовой курс. Этот препарат не исправляет белок, а синтезирует новый, свой собственный, который замещает мутантный.
- Препарат «Рисдиплам», \$340 000 годовой курс. Он действует по принципу «Спинразы». Все три лекарства производят западные компании, которые вложили миллиарды долларов в их разработку. Откуда пациенту брать средства на такое лечение? В нашей стране есть очень хороший механизм, по решению президента был создан фонд «Круг добра», который финансирует лечение пациентов дорогостоящими препаратами. Речь не только о СМА, но и о других заболеваниях.

Медицинская наука развивается, и теоретически, для каждой редкой болезни можно найти свое лечение. Но нужно понимать, что это требует гигантских вложений и большое количество времени.

Взгляд в будущее: профилактика и прецизионная медицина

- Те болезни, которые относительно легко лечить, человечество уже лечить научилось. Убежден, что будущее за прецизионной медициной, разработкой точечных препаратов для устранения эффектов конкретной мутации. Как мне кажется, перспективы в этом направлении связаны с генотерапией и разработкой антисмысловых РНК. Надо принять во внимание, что говоря о перспективах терапии, мы говорим о заболевании как о свершившемся факте. **Но нам нужно учиться и профилактировать болезни.**

Сегодня мы можем «прочитать» геном каждого человека, и это стоит гораздо дешевле, чем доза тех препаратов, которые я называл. И в перспективе каждая пара, сравнивая свои геномы, с помощью врача генетика сможет сопоставить вероятность развития у ребенка наследственной болезни. Пока до этого далеко, по организационным и по финансовым причинам, но рано или поздно стоимость секвенирования генома снизится, ведь технологии не стоят на месте, и экономически это будет посильно любой паре в нашей стране. Но есть и другие проблемные моменты. Во-первых, пока **науке известно далеко не все про орфанные болезни и механизмы их развития.** К сожалению, в отдельных случаях мы можем обнаружить мутацию, но не можем установить ее клиническую значимость.

Во-вторых, **важно научиться правильно интерпретировать полученные данные.** Ученые, клиницисты, которые способны это сделать - на вес золота. Это должна быть сильная междисциплинарная команда. Но **будущее за профилактикой**, и уверен, что в течение разумного промежутка времени то, что сейчас относится к фундаментальной науке, будет переведено в плоскость практических решений.