# **Генная терапия гемофилии — уже не миф**

Гемофилия — наследственное заболевание, поэтому им нельзя заразиться. Более того, оно сцеплено с полом. Ген, мутация которого отвечает за гемофилию, расположен на Х-хромосоме. У девочек болезнь не проявляется, потому что у них есть вторая, здоровая хромосома. Однако известны несколько случаев, когда у девочек «поломанными» оказывались обе Х-хромосомы - тогда болезнь проявлялась и у них. Но для такой редкой болезни это - исключительный случай. А вот у мальчиков такой «страховки» нет, поэтому гемофилия - это болезнь представителей сильного пола.

Гемофилия - очень дорогая болезнь. Пациенты вынуждены постоянно внутривенно вводить весьма недешевые препараты, поэтому в большинстве стран мира лечение для пациентов с гемофилией оплачивает государство. В нашей стране эта болезнь входит в федеральную программу «14 высокозатратных нозологий», благодаря чему пациенты, имеют шанс прожить полноценную жизнь, если будут соблюдают правила проведения заместительной терапии.

**Гены и виды болезни**

Как известно, процесс свертывания крови - сложный процесс, в котором задействовано более десятка факторов свертывания крови, имеющих обозначения от I до XIII. Гемофилия развивается при:

* дефиците фактора VIII — гемофилия А,
* дефиците фактора IX — гемофилия В.

Оба этих фактора, VIII и IX, сцеплены с Х-хромосомой.

Следует добавить, что мутации генов, кодирующих эти жизненно важные факторы, тоже бывают разные. Для нормального свертывания крови необходимо, чтобы содержание в крови факторов VIII и IX составляло от 50 до 150 % от среднего показателя. Выделяют несколько степеней тяжести заболевания, от легкой до тяжелой.

В настоящее время гемофилию «лечат», а точнее, поддерживают тем, что пациентам замещают недостающие факторы свертывания крови. Настоящим же лечением станет генная терапия, которая позволит исправить «поломку» гена.

**Генная терапия гемофилии А**

При генной терапии в организм пациента вводят недостающий правильный ген. Транспортом для него служит вирус, который модифицирован таким образом, чтобы не вызывать болезнь, а перенести ген и встроить его в ДНК клеток печени. В случае генов, кодирующих факторы гемофилии, используют обычно аденоассоциированный вирус — небольшой безопасный для человека организм. Если терапия проходит успешно, клетки начинают вырабатывать недостающий фактор, а пациент с гемофилией получает возможность не вводить дефицитные факторы.

Еще недавно это казалось чудом, но в декабре 2017 года британские ученые из клиники Barts Health NHS Trust в Лондоне объявили об успешно проведенном лечении 13 пациентов с гемофилией А. Разработчиком генной терапии стала компания BioMarin Pharmaceutical. После однократного введения препарата у 85% пациентов (11 из 13) даже через несколько месяцев после процедуры был отмечен нормальный или почти нормальный уровень фактора свертывания VIII. Все пациенты продемонстрировали значительное снижение числа эпизодов кровотечения.

Ученые осторожно говорят об успехах. Дело в том, что в ходе экспериментов на мышах оказалось, что перенос гена, кодирующего фактор VIII, может приводить к развитию довольно серьезного осложнения. Речь идет об аутоиммунном ответе организма пациента на введение чужого гена. При этом производство нужного белка блокируется. Теперь исследователи ищут пути снижения иммунной реакции организма, а также пытаются понять, почему в одних организмах такая реакция возможна, а другие поддаются генной терапии без сопротивления.

**Генная терапия гемофилии В**

В декабре 2016 г пришло еще одно вдохновляющее сообщение — на сей раз о генной терапии гемофилии В.

В исследовании, проходившем в Children's Hospital of Philadelphia, участвовали 10 мужчин с гемофилией В. Им ввели ген, кодирующий белок Factor IX-Padua (FIX-Padua) — это более активная разновидность фактора IX. Препарат был разработан компанией Spark Therapeutics. Через год после единственной внутривенной инъекции концентрация ранее дефицитного фактора свертывания крови у них составила 33%, что, как мы помним, уже не считается даже легкой степенью болезни. Если до лечения эпизоды кровотечений отмечались у них, как минимум, раз в месяц, то после лечения они сократились до менее чем одного случая за год. 8 из 10 пациентов больше не нуждаются в постоянном приеме лекарств, содержащих недостающий фактор крови, а остальные пациенты перешли на существенно меньше дозы препаратов. И никаких серьезных побочных эффектов.

Проблема пока заключается в том, что со временем эффект будет уменьшаться. Клетки с новым геном пока не могут передавать его новым гепатоцитам. Эксперименты с участием людей говорят о расчетном 8-летнем сроке действия терапии, а с использованием собак — о 12-летнем. Но ученые надеются, что в ближайшие годы им все-таки удастся разработать «одноразовое» лечение.

**Выводы**

Проблема гемофилии в развитых и развивающихся странах постоянно становится источником споров между страховыми компаниями, пациентами и государством из-за высокой стоимости лечения. Стоимость препаратов для одного пациента с гемофилией в США в среднем составляет 270 тысяч долларов ежегодно, а в отдельных случаях эта сумма может достигать миллиона.

Генная терапия, с одной стороны, намного более дорогая процедура. Но если ученым удастся создать стабильно работающую технологию, позволяющую даже на 8 лет отменить регулярное внутривенное введение препаратов, это будет, несомненно, более выгодным для государства, чем медикаментозное лечение. Ну, а уж если болезнь будет лечиться навсегда одним-единственным уколом, то о выгоде даже говорить не придется. Пока же разработки требуют времени и вложений.

**ВАЖНО:** В августе 2022 г Еврокомиссия компании BioMarin выдала условное регистрационное удостоверение генной терапии препаратом Roctavian против тяжелой формы гемофилии A для применения у взрослых пациентов от В ЕС препарат будет стоить примерно 1,5 млн евро.

Сотрудники Городского центра по лечению гемофилии