

Проблемы ранней диагностики наследственных заболеваний нервной системы

С.Н. Иллариошкин, Ю.А. Селиверстов, С.А. Ключников

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Problems of early diagnosis of hereditary neurological diseases

S.N. Illarioshkin, Yu.A. Seliverstov, S.A. Klyushnikov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Наследственные заболевания нервной системы занимают существенную часть в структуре моногенных болезней человека. Большинство из них характеризуются прогрессирующим течением, инвалидизацией пациентов и отсутствием нозомодифицирующей терапии. Необходимость первичной и вторичной профилактики этих форм патологии, а также мероприятий медико-генетического консультирования и планирования семьи определяет особую роль их ранней диагностики. Современные методы пренатальной и преимплантационной ДНК-диагностики существенно снижают вероятность рождения больного ребенка. В то же время неонатальное и селективное скрининговое обследование новорожденных и детей раннего возраста позволяет максимально рано диагностировать наследственные неврологические заболевания и начать патогенетическую терапию, которая в настоящее время разработана для целого ряда патологических. Широкое внедрение методов биохимической и молекулярной диагностики наследственных заболеваний нервной системы у пациентов различного возраста, включая современные методы массового параллельного секвенирования, порождает ряд проблем технологического, этического и финансового порядков, которые подробно освещены в настоящей статье.

Ключевые слова: дети, наследственные болезни нервной системы, ранняя диагностика, пренатальная диагностика, неонатальный скрининг, нозомодифицирующая терапия, предиктивное тестирование, этические проблемы.

Для цитирования: Иллариошкин С.Н., Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Проблемы ранней диагностики наследственных заболеваний нервной системы. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(4): 8–15. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–8–15

Hereditary neurological diseases represent a substantial part of human monogenic disorders. Most of them are progressive, disabling, and lacking disease-modifying therapy. Early diagnosis of severe genetic neurological conditions is essential for primary and secondary prevention, genetic counseling and family planning. Modern methods of prenatal and preimplantation DNA diagnostics significantly reduce the likelihood of having a sick child. At the same time, neonatal and selective screening of newborns and young children makes it possible to diagnose hereditary neurological diseases as early as possible and to start pathogenetic therapy, which is currently available for a number of pathologies. The widespread introduction of biochemical and molecular diagnostics of the hereditary neurological diseases in patients of various ages, including modern methods of massive parallel sequencing, gives rise to technological, ethical and financial problems.

Key words: children, hereditary neurological diseases, early diagnosis, prenatal diagnostics, neonatal screening, nosomodifying therapy, predictive testing, ethical issues.

For citation: Illarioshkin S.N., Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A. Problems of early diagnosis of hereditary neurological diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(4): 8–15 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–8–15

В настоящее время не вызывает сомнений огромная роль генетических факторов в развитии заболеваний нервной системы. Генетика не только определяет риск манифестации разнообразной менделевской и мультифакторной неврологической патологии, но и помогает в раскрытии молекулярных основ патологического процесса, а также вносит ключевой вклад в систематизацию наследственных болезней и синдромов [1]. Геномная классификация наследственных заболеваний нервной системы имеет

особенно большое значение в свете их выраженной генетической гетерогенности, что выводит на первый план задачу разработки информативных методов ДНК-диагностики, в том числе на основе мультиплексных технологий [2, 3].

На начало 2021 г. описано более 10 тыс. моногенных наследственных болезней человека. Из них около 17% составляют неврологические заболевания, включающие нервно-мышечные болезни и невропатии, двигательные расстройства с вовлечением экстрапирамидной, пирамидной и/или мозжечковой систем, другие первичные нейродегенерации (наследственные формы болезней мотонейрона, деменций и т.д.), наследственные формы эпилепсии, болезни обмена с преимущественным поражением нервной системы, а также обширную группу заболеваний со смешанным фенотипом. При этом неврологическая патология — лидирующая в мире причина инвалидизации и вторая по значимости причина смертности [4]. Стоит отметить, что мно-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Иллариошкин Сергей Николаевич — член-корр. РАН, д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-2704-6282

Селиверстов Юрий Александрович — к.м.н., ст. науч. сотр. научно-координационного и образовательного отдела Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-6400-6378

Ключников Сергей Анатольевич — к.м.н., вед. науч. сотр. 5-го неврологического отделения Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-8752-7045 e-mail: sergeklyush@gmail.com

125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

гие из наследственных неврологических заболеваний являются редкими (орфанными), т.е. имеют распространенность не более 10 случаев на 100 тыс. населения.

На протяжении длительного времени важность своевременной, возможно более ранней молекулярно-генетической диагностики наследственных заболеваний нервной системы недооценивалась, что в основном было связано с отсутствием эффективных методов нозомодифицирующей терапии при большинстве нозологических форм. Ситуация стала постепенно меняться по мере понимания важности молекулярной верификации генетически обусловленных заболеваний нервной системы как с практических позиций – для более продуктивного медико-генетического консультирования отягощенных семей, так и с точки зрения изучения фундаментальных нейробиологических и патофизиологических механизмов заболеваний с целью разработки новых терапевтических подходов. При некурабельных наследственных заболеваниях медико-генетическое консультирование как особый вид специализированной медицинской помощи служит важным целям первичной и вторичной профилактики новых случаев болезни в отягощенных семьях, способствуя также снижению «генетического груза» в популяции. Реализация этих целей невозможна без ранней диагностики, которая в зависимости от скринируемой нозологической формы может проводиться на различных этапах: от момента планирования ребенка до взрослого возраста.

Преимплантационная генетическая диагностика позволяет генотипировать эмбрион до имплантации в слизистую оболочку матки, т.е. до наступления беременности и избавляет от необходимости прерывать беременность в случае неблагоприятного результата ДНК-диагностики [5]. Если беременность уже наступила, то на 8–11-й неделях внутриутробного развития могут применяться методы пренатальной ДНК-диагностики. В этом случае при обнаружении мутаций, характерных для тяжелых некурабельных заболеваний нервной системы, у беременной женщины имеется возможность произвести прерывание беременности по медицинским показаниям. Кроме того, активно развиваются методы неинвазивной пренатальной (с 9-й недели беременности) генетической диагностики, основанной на анализе внеклеточной ДНК плода и исключающей инвазивное взятие плодного материала для исследования. Все эти методы пренатальной диагностики существенно ограничивают вероятность рождения младенца с тяжелым некурабельным заболеванием нервной системы и служат итогом медико-генетического консультирования в отягощенных семьях.

Существенным прорывом в медицинской генетике было внедрение концепции массового неонатального скрининга, проводимого в первые часы и дни жизни новорожденных, позволяющего вовремя

выявить и в ряде случаев кардинально повлиять на течение тяжелых моногенных заболеваний при помощи коррекции экзогенных факторов и (или) применения лекарственных препаратов. В России в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ №185 от 22 марта 2006 г. обязательный неонатальный скрининг включил обследование в целях выявления 5 генетически обусловленных нозологий: фенилкетонурии, галактоземии, муковисцидоза, адреногенитального синдрома и врожденного гипотиреоза. В некоторых регионах РФ за счет применения тандемной масс-спектрометрии (ТМС), позволяющей проводить параллельную диагностику десятков болезней обмена, этот список шире: например, в Москве он содержит 11 нозологий, а в Приморском крае – около 40. Большинство заболеваний, ранняя диагностика которых возможна с помощью неонатального скрининга, связано с первичным или вторичным поражением нервной системы.

Еще один метод ранней диагностики наследственных заболеваний – селективный скрининг, широкое распространение которого также связано с появлением ТМС. Селективный скрининг представляет собой лабораторное тестирование пациентов, имеющих характерные для определенного заболевания клинические симптомы. Он позволяет диагностировать различные группы наследственных болезней обмена у взрослых и детей начиная с рождения. Созданы многочисленные программы селективного скрининга, включающие тесты качественного и количественного определения активности различных ферментов, позволяющие выявлять аминокислотопатию, органические ацидурии и дефекты митохондриального β -окисления [6] – наследственные ферментопатии с дебютом в раннем возрасте, сопровождающиеся поражением нервной системы.

Существует также большое количество наследственных неврологических заболеваний, которые не охвачены вышеупомянутыми скрининговыми программами, но их своевременная диагностика позволяет в значительной степени повлиять на течение болезни, тяжесть клинических проявлений и улучшить прогноз для жизни. К сожалению, большой сохраняющейся проблемой остается недостаточная осведомленность практических неврологов относительно многообразия наследственных моногенных заболеваний с вовлечением в патологический процесс нервной системы, особенно тех, что имеют специфические подходы к ведению. Кроме того, ограничительным фактором для успешной ранней диагностики может служить отсутствие единой и универсальной логики с целью обеспечения скрининга и (или) диагностики подобных заболеваний. Безусловно, стоит принимать во внимание и то, что для различных мутаций во многих генах могут быть характерны целые спектры фенотипов, которые нередко в значительной степени перекрываются друг с другом.

Сводные данные по основным моногенным наследственным заболеваниям, сопровождающимся значимым поражением нервной системы, для которых разработана нозомодифицирующая терапия или доступны высокоэффективные способы контроля симптомов, приведены в таблице.

К сожалению, применяющиеся в настоящее время при многих наследственных болезнях обмена ферментные препараты не проходят через гематоэнцефалический барьер, что не позволяет получить должный клинический эффект от патогенетической терапии в отношении центральной нервной системы. Решением этой проблемы может быть как использо-

вание терапевтических шаперонов – молекул, обеспечивающих физиологический фолдинг мутантных ферментов, улучшающих стабильность и лизосомный трафик последних, так и применение субстрат-редуцирующей терапии, трансплантации гемопоэтических клеток и генной терапии. В конце мая 2021 г. Европейское агентство по лекарствам (EMA) рекомендовало к регистрации в странах Евросоюза препарат эливалдоген аутогенцел для генной терапии детей с церебральной формой адренолейкодистрофии – заболевания, связанного с мутациями в гене *ABCD1*. Около 50% детей с церебральной формой адренолейкодистрофии умирают в течение 5 лет от начала

Таблица. Основные наследственные заболевания с преимущественным поражением нервной системы, течение или симптомы которых могут контролироваться (адаптировано из [7, 8])

Table. Major treatable hereditary diseases that significantly affect nervous system (adapted from [7, 8])

Группа заболеваний	Заболевание и ассоциированные гены	Фенотип	Специфические подходы к ведению
Нарушение метаболизма аминокислот и пептидов	Плутаровая ацидурия 1-го типа, <i>GCDH</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, эпизодическая энцефалопатия, макроцефалия, спастичность	Диета с ограничением лизина. Карнитин
	Болезнь Хартнупа, <i>SLC6A19</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, атаксия, фотодерматит	Высокобелковая диета
	Гомоцистинурия, <i>CBS</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, марфаноподобный фенотип (в том числе миопия, дислокация хрусталика), эпилепсия, гиперкоагуляция	Ограничение метионина. Пиридоксин, фолиевая кислота, гидроксикобаламин, витамин С и бетаин
	Синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинурии, <i>SLC25A15</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, эпизодическая энцефалопатия, спастичность, коагулопатия	Орнитин. Диета с ограничением белков. Бензоат натрия
	Болезнь кленового сиропа, <i>DBT, BCKDHB</i> и <i>BCKDHA</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, атаксия, интеллектуальные нарушения, энцефалопатические кризы, запах кленового сиропа от мочи (в отсутствие лечения)	Диета с ограничением лейцина, изолейцина и валина
	Метилмалоновая ацидурия, <i>MMAA, MMAVB, MMACHC, MMADHC, LMBRD1</i> и <i>MUT</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, задержка в развитии, интеллектуальные нарушения, энцефалопатические кризы	Диета с ограничением белков. Карнитин. Гидроксикобаламин. Неомицин и метронидазол для уменьшения образования флорой кишечника пропионата
	Фенилкетонурия, <i>PAH</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, паркинсонизм, интеллектуальные нарушения, эпилепсия, спастичность (в отсутствие лечения)	Диета с ограничением фенилаланина. Тетрагидробиоптерин и аминокислотные добавки
	Пропионовая ацидемия, <i>PCCA</i> и <i>PCCB</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, задержка в развитии, интеллектуальные нарушения, энцефалопатические кризы, эпилепсия, атрофия зрительного нерва	Диета с ограничением белков. Карнитин
	Дефицит кофактора молибдена, <i>MOCS1</i> и <i>MOCS2</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, паркинсонизм, младенческая эпилептическая энцефалопатия, задержка психомоторного развития, микроцефалия, дислокация хрусталика	Циклический монофосфат пираноптерина

Продолжение таблицы

Нарушение синтеза желчных кислот	Церебротендинальный ксантоматоз, <i>CYP27A1</i>	Дебют в детском/подростковом возрасте: дистония, паркинсонизм, атаксия, отставание в психомоторном развитии, невропатия, гепатит, диарея, катаракта, ксантомы в области сухожилий, деменция	Хенодезоксихоловая кислота
Нарушение метаболизма энергетических субстратов	Дефицит креатина, <i>GAMT</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, интеллектуальные нарушения, эпилепсия	Креатин
	Дефицит пируватдегидрогеназы, <i>PDHA1</i> , <i>PDHX</i> , <i>DLAT</i> и <i>ECHS1</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, эпизодические дистония/дискинезии, спастичность, интеллектуальные нарушения, эпилепсия, расстройства аутистического спектра, самоповреждающее поведение	Кетогенная диета. Тиамин (витамин В ₁). Карнитин
Накопление липидов	Нейрональный цероидный липофузиноз, <i>CLN2</i>	Дебют в детском возрасте: прогрессирующая дистония, миоклонии, спастичность, эпилепсия, зрительные нарушения	Внутрижелудочковое введение церлипазы-альфа (заместительная ферментная терапия)
Лизосомные болезни	Болезнь Ниманна–Пика типа С, <i>NPC1</i> и <i>NPC2</i>	Дебют в детском возрасте, редко – в раннем взрослом периоде: дистония, паркинсонизм, хорея, надъядерный паралич вертикального взора, деменция	Миглустат
	Болезнь Фабри, <i>GLA</i>	Вариабельный возраст дебюта с мультиорганным поражением: инсульт в молодом возрасте, невропатия, кардиомиопатия, поражение почек, ангиокератомы, катаракта	Заместительная ферментная терапия: агалсидаза-альфа или агалсидаза-бета
	Болезнь Помпе, <i>GAA</i>	Дебют в любом возрасте: прогрессирующее поражение скелетных мышц, включая дыхательную мускулатуру, и миокарда	Заместительная ферментная терапия – алглюкозидаза-альфа
	Болезнь Гоше 3-го типа, <i>GBA</i>	Дебют в раннем детском возрасте: паркинсонизм, эпилепсия, отставание в психомоторном развитии, надъядерный паралич горизонтального взора, спастичность	Заместительная ферментная терапия: имиглюцераза, велаглюцераза-альфа. Субстратредуцирующая терапия: миглустат, элиглустат
	Мукополисахаридозы типов I (<i>IDUA</i>), II (<i>IDS</i>), IVA (<i>GALNS</i>) и VI (<i>ARSB</i>)	Дебют преимущественно в детском возрасте с разнообразными системными проявлениями с поражением опорно-двигательного аппарата, сердца, нервной системы, органа зрения и др.	Заместительная ферментная терапия: – тип I: ларонидаза; – тип II: идурсульфаз и идурсульфаз-бета; – тип IVA: элосульфаз-альфа; – тип VI: галсульфаз
Нарушение обмена металлов	Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова), <i>ATP7B</i>	Вариабельный возраст дебюта: тремор, дистония, паркинсонизм, атаксия, хорея, печеночная недостаточность, психопатологические нарушения	D-пеницилламин, препараты цинка, триентин, тетраиомолибдат
	Дефицит переносчиков марганца, <i>SLC30A10</i> и <i>SLC39A14</i>	Дебют в детском возрасте: дистония, паркинсонизм, спастичность, отставание в психомоторном развитии; при мутациях в <i>SLC30A10</i> – полицитемия и печеночная недостаточность	Кальция динатрия эдетат

Продолжение таблицы

Нарушение обмена нейромедиаторов	Дефицит 6-пирувоил-тетрагидроптеринсинтазы, <i>PTS</i>	Дистония, паркинсонизм, хорей, интеллектуальные нарушения, психопатологические нарушения (обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия, панические атаки), повышенная сонливость, вегетативная недостаточность	Тетрагидробиоптерин, леводопа
	Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, <i>DDC</i>	Дистония, выраженные окулогирные кризы, хореоатетоз, интеллектуальные нарушения, эпилепсия, бессонница	Агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы MAO, пиридоксин
	Дефицит дигидроптеридинредуктазы, <i>QDPR</i>	Дистония, хорей, тремор, паркинсонизм, бульбарные нарушения, повышенная сонливость, вегетативная недостаточность	Леводопа, тетрагидробиоптерин, 5-гидрокситриптофан, фолиат кальция
	Синдром дефицита переносчика дофамина, <i>SLC6A3</i>	Прогрессирующая дистония, паркинсонизм, дискинезии, общая задержка развития, нарушения кормления, раздражительность	Агонисты дофаминовых рецепторов
	Дефицит трансминазы гамма-аминомасляной кислоты, <i>ABAT</i>	Хорей, повышенная сонливость, эпилепсия, общая задержка развития, энцефалопатия, макросомия	Флумазенил
	Дефицит переносчика глюкозы, <i>SLC2A1</i>	Дебют возможен как в детском, так и во взрослом возрасте: эпизодическая индуцированная физической нагрузкой дистония/ дискинезии, атаксия, спастичность, дистония, интеллектуальные нарушения, эпилепсия	Кетогенная диета, тригептаноин
	Аутосомно-доминантный вариант дефицита ГТФ-циклогидролазы (болезнь Сегавы), <i>GCH</i>	Дистония, провоцируемая физической нагрузкой или движением, паркинсонизм	Леводопа
	Аутосомно-рецессивный вариант дефицита ГТФ-циклогидролазы, <i>GCH</i>	Мышечная гипотония, дистония	Леводопа
	Дефицит сепиаптеринредуктазы, <i>SPR</i>	Дистония, гиперсомния	Леводопа, 5-гидрокситриптофан
	Дефицит дегидрогеназы сукцинатполуальдегида, <i>ALDH5A1</i>	Дистония, мышечная гипотония, атаксия, интеллектуальные нарушения	Вигабатрин
Дефицит тирозингидроксилазы, <i>TH</i>	Дистония, спастический дипарез/ квадрипарез	Леводопа	
Дефицит везикулярного переносчика моноаминов 2-го типа, <i>SLC18A2</i>	Дистония, окулогирные кризы, мышечная гипотония, отставание в психомоторном развитии, вегетативная недостаточность	Агонисты дофаминовых рецепторов	

симптомов. В настоящее время единственной терапевтической опцией для них считается трансплантация стволовых клеток от подходящего донора. Эливалдоген аутоотемцел производится из незрелых клеток костного мозга пациента, которые модифицируются лентивирусом, несущим функциональную копию гена *ABCD1*, позволяющую клетке синтезировать полноценный белковый продукт. Затем эти клетки возвращаются вновь пациенту при помощи внутривенной инфузии. В ближайшие годы можно ожидать появление подобных терапевтических технологий для лечения других наследственных забо-

леваний центральной нервной системы, что дополнительно актуализирует необходимость их раннего выявления.

Следует отметить, что неонатальный и селективный скрининг включает не только обследование в целях выявления перечисленных нозологий, но и детальную оценку анамнеза (перинатального, личного и семейного), соматического и неврологического статуса младенца или пациента более старшего возраста для выявления клинических симптомов других генетически обусловленных заболеваний. Этот скрининг играет ключевую роль как с позиций форми-

Окончание таблицы

Нарушение метаболизма витаминов/кофакторов	Дефицит биотинадазы, <i>BTD</i>	Дебют в младенческом возрасте: дистония; возможны спастичность, мышечная гипотония, атаксия, эпилепсия	Витамин В ₇ (биотин).
	Биотин-тиамин-чувствительное заболевание базальных ядер, <i>SLC19A3</i>	Внезапный дебют в раннем детском возрасте с дистонии, паркинсонизма, иммунодефицита, эпизодической подострой энцефалопатии, спастичности, эпилепсии	Витамин В ₁ (тиамин) и витамин В ₇ (биотин); чем раньше начинается терапия, тем больше удастся предотвратить симптомов и необратимых повреждений центральной нервной системы
	Перебральная фолатная недостаточность, <i>FOLR1</i>	Дебют в раннем детском возрасте с атаксии, дискинезий, миоклоний, регресса в развитии, эпилепсии	Фолиниевая кислота; чем раньше начинается терапия, тем лучше на нее ответ
	Атаксия с дефицитом витамина Е, <i>TTPA</i>	Дебют в детском/подростком возрасте с атаксии, дистонии, полиневропатии	Витамин Е; чем раньше начинается терапия, тем лучше на нее ответ
Амилоидоз	Транстретриновая семейная амилоидная полиневропатия, <i>TTR</i>	Дебют во взрослом возрасте: прогрессирующая аксональная сенсомоторная полиневропатия, часто с вовлечением вегетативных волокон, нарушение работы почек, аритмии	Трансплантация печени. Тафамидис
Нейродегенеративные заболевания	Спинальная мышечная атрофия, <i>SMN1</i>	Дебют преимущественно в детском возрасте: прогрессирующая мышечная слабость, амиотрофии, дыхательные нарушения	Нусинерсен. Рисдиплам. Онасемноген абепарвовек

рования оптимального плана ведения и определения прогноза здоровья и жизни, так и для дальнейшего планирования семьи в рамках медико-генетического консультирования. При этом с появлением новейших методов ДНК-диагностики, таких как массовое параллельное секвенирование, появляется все больше данных о «мягких» фенотипах врожденных нарушений метаболизма с атипичным дебютом во взрослом возрасте (после 18 лет), например болезни Ниманна–Пика типа С, болезни Помпе, дефицита переносчика глюкозы, болезни Гоше 1-го типа и пр. Для всех перечисленных заболеваний существуют методы нозомодифицирующей терапии. Это обуславливает важность проведения скрининга в целях выявления потенциально поддающихся контролю наследственных неврологических заболеваний у взрослых пациентов.

Создание эффективных алгоритмов генетического скрининга базируется на нескольких ключевых предпосылках.

Во-первых, это наличие методов, позволяющих осуществлять широкомасштабный параллельный анализ большого числа генов в процессе одного технологического цикла. К таким методам относятся массовое параллельное секвенирование (экзомное, геномное, с использованием таргетных генных панелей), мультиплексная пробо-зависимая лигазная реакция с амплификацией (MLPA) и др. [2, 3]. Однако доля выявляемых наследственных заболеваний при использовании методов массового параллельного секвенирования составляет не более 1/3 от всех неврологических заболеваний с неясной этиологией [9]. В рамках под-

групп различных нозологий эта цифра может широко варьировать. Так, полноэкзомное секвенирование позволяет выявить мутантные гены при миопатиях в 35–76% случаев, при наследственных невропатиях – в 20–45%, при врожденных миастенических синдромах – в 50–70%, при митохондриальных заболеваниях – в 30–60% [10]. При проведении диагностики целого ряда наследственных неврологических заболеваний, таких как 5q-спинальная мышечная атрофия, болезнь Гентингтона, ряд спиноцереbellарных атаксий (СЦА), миодистрофия Дюшенна, миотоническая дистрофия 1-го и 2-го типов, лицелопаточно-плечевая миодистрофия, окулофарингеальная миодистрофия, спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди и др., в силу специфичности фенотипа и особенностей мутаций (например, динамических мутаций при так называемых болезнях экспансии – болезни Гентингтона, спиноцереbellарных атаксиях 1, 2, 3, 6, 7 и 17-го типов, болезни Кеннеди) целесообразно таргетное тестирование в целях выявления мутаций в конкретных генах.

Во-вторых, генетический скрининг существенно облегчается при наличии четких знаний о частоте вовлечения конкретных генов и частоте носительства конкретных мутаций в той или иной исследуемой популяции. Яркими примерами здесь могут быть данные о преобладании мутации G2019S в гене *LRRK2* у российских пациентов с болезнью Паркинсона [11] или данные о наличии в популяции Якутии крупнейшего в мире кластера спиноцереbellарной атаксии 1-го типа [12]. Разумеется, наличие такой уточняющей информации существенно облегчает

выбор конкретного генетического теста для выявления мутации и значительно снижает общую стоимость исследования.

Отдельную проблему представляет предиктивное (пресимптоматическое) генетическое тестирование у лиц из группы риска развития наследственных неврологических заболеваний, которые могут иметь длительный латентный пресимптомный период на протяжении своего развития. Большинство таких заболеваний в настоящее время инкурабельны, однако есть и исключения. Так, при гепатолентикулярной дегенерации превентивное лечение хелатирующими препаратами успешно применяется уже на протяжении нескольких десятилетий. В отношении 5q-сцепленной спинальной мышечной атрофии последние несколько лет ознаменовались появлением трех препаратов для патогенетического лечения — нусинерсен, ридиплам и онасемноген абепарвовек. Их внедрение в клиническую практику кардинальным образом меняет течение заболевания, позволяя при раннем применении обеспечить качественно новый уровень двигательного развития детей с этим тяжелым нервно-мышечным заболеванием, а у взрослых — приостановить прогрессирование и добиться некоторого регресса моторного дефицита. Более того, с учетом высокой распространенности гетерозиготного носительства делеции экзонов 7–8 гена *SMN1* в общей популяции наиболее перспективным представляется применение патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии на доклиническом этапе — этому аспекту посвящен ряд текущих клинических исследований: NURTURE (NCT02386553, нусинерсен), RAINBOWFISH (NCT03779334, ридиплам) и SPRINT (NCT03505099, онасемноген абепарвовек). Превентивное лечение применимо и к ряду других заболеваний, перечисленных в таблице. Тем не менее многие вопросы превентивного пресимптоматического лечения наследственных заболеваний нервной и мышечной систем остаются дискуссионными; например, целесообразность назначения заместительной ферментной терапии на пресимптомной стадии болезни Помпе или субстратредуцирующей терапии у индивидуумов с наличием двух патогенных мутаций генов *NPC1* или *NPC2* при болезни Ниманна–Пика типа С в отсутствие клинических проявлений [13, 14]. В любом случае ранняя диагностика подобных курабельных заболеваний высокоактуальна и имеет ключевое значение для максимально раннего начала эффективной нозомодифицирующей терапии.

При инкурабельности наследственного заболевания с длительной пресимптомной фазой и в отсутствие эффективных методов этиопатогенетического лечения, что, к сожалению, в настоящее время представляет реальность для абсолютного большинства наследственных болезней нервной системы, осуществление ранней диагностики порождает целый комплекс морально-этических и правовых проблем. Особенно

остро эти проблемы ощущаются в семьях,отягощенных прогрессирующими тяжелыми заболеваниями со 100%-й пенетрантностью мутантных генов, дебютирующими преимущественно в юношеском и среднем возрасте, такими как болезнь Гентингтона и аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные дегенерации. При наследовании соответствующих мутантных генов данные нейродегенеративные заболевания облигатно дебютируют в определенном возрасте, неуклонно прогрессируют, приводя к инвалидизации, необходимости постороннего ухода и наблюдения и преждевременной смерти. Существующие методы их лечения являются исключительно симптоматическими. Предиктивная ДНК-диагностика у лиц из группы риска с 50%-й вероятностью развития заболевания (дети больных, а также их сибсы, т.е. братья и сестры) в случае позитивного результата ДНК-анализа ставит врача перед необходимостью сообщения о носительстве мутации молодому человеку, клинически здоровому на момент ДНК-тестирования [15, 16]. При этом будет нанесена тяжелая психологическая травма консультируемому лицу, осознающему неизбежность неизлечимого заболевания, особенно когда в семье уже есть больной родственник. Насколько этична и правомерна предиктивная ДНК-диагностика в данном случае? Сообщать ли консультируемому лицу позитивный результат? Сообщать ли родственникам консультируемого лица результаты его ДНК-теста? Проводить ли пресимптоматическое ДНК-тестирование здоровых детей, входящих в группу риска по просьбе их родителей? Эти и многие другие вопросы закономерно возникают в процессе медико-генетического консультирования семей, отягощенных некурабельными наследственными заболеваниями. В настоящее время после продолжительных многолетних дискуссий, в которых, наряду со специалистами, активное участие принимали организации, объединяющие пациентов (в первую очередь семьи с болезнью Гентингтона), разработаны биоэтические принципы медико-генетического консультирования и пресимптоматического тестирования семей, отягощенных наследственными инкурабельными заболеваниями. Во главу угла ставится принцип «не навреди», отражающий возможность отказа в ДНК-тестировании здоровых лиц из группы риска при наличии у них аффективных расстройств и суицидальных мыслей. К важнейшим принципам относятся также добровольность, информированность, справедливость, конфиденциальность, личностная автономия. Не допускается пресимптоматическое тестирование детей по просьбе их родителей, за исключением случаев раннего дебюта заболевания до наступления 18 лет (в случае болезни Гентингтона речь идет о ювенильной акинетико-ригидной форме). Данные биоэтические подходы универсальны, однако должны учитывать специфику конкретных стран и сообществ. Этико-правовые и деонтологические принципы проведения медико-генетического консультирования подробно освещены

нами в предыдущих публикациях [15, 17]. Несомненно, данные принципы нестатичны, они будут существенно меняться после появления доступных методов нозомодифицирующей терапии тяжелых и неизлечимых в настоящее время наследственных заболеваний нервной системы. С внедрением в клиническую практику протоколов эффективной терапии наследственной патологии постепенно меняется отношение специалистов к данной группе заболеваний как к некурабельным состояниям [18].

С расширением арсенала инновационных методов лечения орфанных наследственных заболеваний нервной системы все острее встает проблема финансирования доступа пациентов к специфической терапии. Данный вопрос требует вовлечения в обсуждение широкой общественности и пациентских организаций, а также предполагает принятие комплекса мер в государственной системе здравоохранения. Такой комплекс активно создается и развивается в настоящее время в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Jackson M., Marks L., May G.H., Wilson J.B. The genetic basis of the disease. *Essays Biochem* 2018; 62(5): 643–723. DOI: 10.1042/EBC20170053
2. Бородин А.Г., Манойлов В.В., Заруцкий И.В., Петров А.И., Курочкин В.Е. Поколения методов секвенирования ДНК. *Научное приборостроение* 2020; 30(4): 3–20. [Borodin A.G., Manoilov V.V., Zarutski I.V., Petrov A.I., Kurochkin V.E. Generations of DNA sequencing techniques. *Nauchnoe priborostroenie* 2020; 30(4): 3–20. DOI: 10.18358/np-30-4-i320 (in Russ.)]
3. Pyas M. Next-generation sequencing in diagnostic pathology. *Pathobiol* 2017; 84(6): 292–305. DOI: 10.1159/000480089
4. Feigin V.L., Vos T., Nichols E., Owolabi M.O., Carroll W.M., Dichgans M. et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol* 2020; 19(3): 255–265. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30411-9
5. Sullivan-Pyke C., Dokras A. Preimplantation genetic screening and preimplantation genetic diagnosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018; 45(1): 113–125. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.10.009
6. Байдакова Г.В., Захарова Е.Ю., Канивец И.В., Коновалов Ф.А., Стрельников В.В., Куцев С.И. Диагностика врожденных и наследственных болезней у детей: достижения и перспективы развития. *Вестник Росздравнадзора* 2016; 3: 27–33. [Baidakova G.V., Zakharova E.Yu., Kanivets I.V., Kononov F.A., Strelnikov V.V., Kutsev S.I. Diagnosis of congenital and hereditary diseases in children: achievements and development prospects. *Vestnik Roszdravnadzora* 2016; 3:27–33. (In Russ.)]
7. Mohammad S.S., Paget S.P., Dale R.C. Current therapies and therapeutic decision making for childhood-onset movement disorders. *Mov Disord* 2019; 34: 637–656. DOI: 10.1002/mds.27661
8. Ebrahimi-Fakhari D., Van Karnebeek C., Münchau A. Movement disorders in treatable inborn errors of metabolism. *Mov Disord* 2019; 34: 598–613. DOI: 10.1002/mds.27568
9. Marques Matos C., Alonso I., Leão M. Diagnostic yield of next-generation sequencing applied to neurological disorders. *J Clin Neurosci* 2019; 67: 14–18. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.06.041
10. Thompson R., Spendiff S., Roos A., Bourque P.R., Warman Chardon J., Kirschner J. et al. Advances in the diagnosis of inherited neuromuscular diseases and implications for therapy development. *Lancet Neurol* 2020; 19: 522–532. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30028-4
11. Illarioshkin S.N., Shadrina M.I., Slominsky P.A., Bepalova E.V., Zagorovskaya T.B., Bagyeva G.Kh. et al. A common leucine-rich repeat kinase 2 gene mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia. *Eur J Neurol* 2007; 14(4): 413–417. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01685.x
12. Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К., Гоголев М.П., Иванова-Смоленская И.А. Спиноцеребеллярная атакия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления. *Медицинская генетика* 2004; 5: 242–248. [Platonov F.A., Illarioshkin S.N., Kononova S.K., Gogolev M.P., Ivanova-Smolenskaia I.A. Spinocerebellar ataxia type 1 in Yakutia: prevalence and clinical and genetic comparisons. *Meditsinskaya genetika* 2004; 5: 242–248. (in Russ.)]
13. Chien Y.H., Lee N.C., Hwu W.L., Fang J.Y. Disease progression in a pre-symptomatically treated patient with juvenile-onset Pompe disease – need for an earlier treatment? *Eur J Neurol* 2018; 25(10): e111. DOI: 10.1111/ene.13730
14. Di Rocco M., Dardis A., Madeo A., Barone R., Fiumara A. Early miglustat therapy in infantile Niemann-Pick disease type C. *Pediatr Neurol* 2012; 47(1): 40–43. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.005
15. Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Никольская Н.Н., Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Бодарева Э.А. Этические проблемы медико-генетического консультирования на примере хорей Гентингтона. *Российский медицинский журнал* 2000; 2: 32–36. [Klyushnikov S.A., Ivanova-Smolenskaia I.A., Nikolskaja N.N., Illarioshkin S.N., Markova E.D., Bodareva E.A. Ethical issues of medical genetic counseling on the example of Huntington's chorea. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* 2000; 2: 32–36. (in Russ.)]
16. Cozaru G.C., Aşchie M., Mitroi A.F., Poinăreanu I., Gorduza E.V. Ethical and genetic aspects regarding presymptomatic testing for neurodegenerative diseases. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2016; 120 (1): 15-22
17. Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А. Болезнь Гентингтона. М.: АТМО, 2018; 472. [Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Selivyorstov Yu.A. Huntington's disease. Moscow: АТМО, 2018; 472. (in Russ.)]
18. Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(4): 6–14. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Modern possibilities of treating hereditary diseases in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63(4): 6–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14 (in Russ.)]

Поступила: 03.06.21

Received on: 2021.06.03

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors declare no conflicts of interest and financial support relative to current work that should be reported.