

A close-up photograph of a female scientist wearing safety goggles and a white lab coat. She is focused on a model of a DNA double helix, which is held together by blue beads representing nucleotides. She is using metal tweezers to carefully adjust one of the beads. Her hands are wearing white nitrile gloves. The background is a soft, out-of-focus laboratory setting.

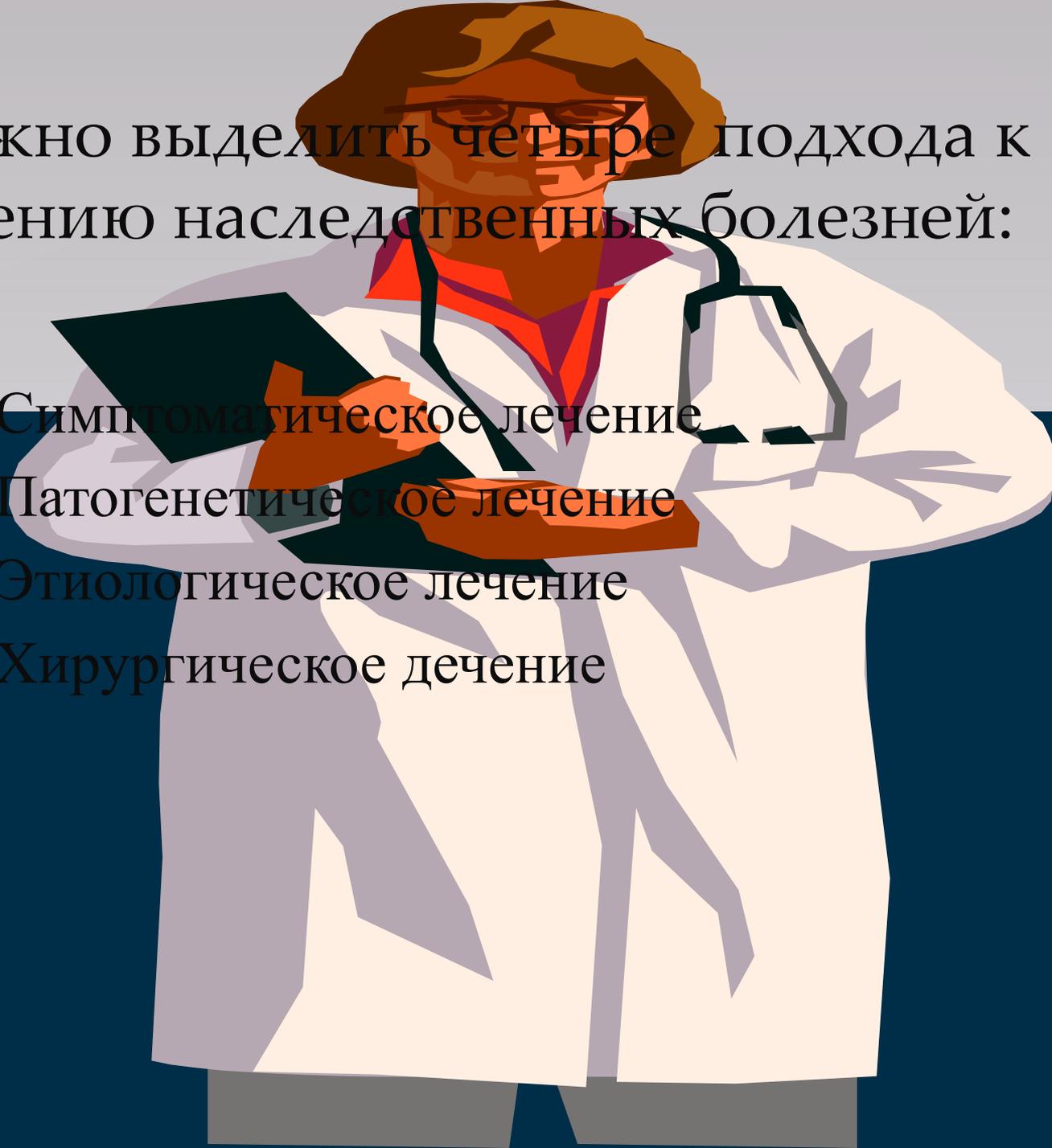
Принципы лечения наследственной патологии

Впервые в мире невропатолог и генетик С.Н. Давиденков, основываясь на собственном клиническом опыте и достижениях экспериментальной генетики, в начале 30-х годов указал на ошибочность мнения о неизлечимости наследственных болезней. Он, как и Н.К. Кольцов, исходил из признания роли факторов внешней и внутренней среды в проявлении наследственных болезней. С.Н. Давиденков настаивал на принципиальных возможностях вмешательства в функционирование патологических аллелей и сам много сделал для разработки методов лечения наследственных болезней нервной системы. Такая исходная позиция позволяла разрабатывать различные подходы и методы лечения лиц с наследственными болезнями на основе достижений генетики, теоретической и клинической медицины. Однако отсутствие сведений о патогенетических механизмах развития наследственных болезней в тот период ограничивало возможности разработки методов и все подобные попытки, несмотря на правильные теоретические установки, оставались длительное время эмпирическими.

В настоящее время благодаря успехам генетики в целом (всех её разделов) и существенному прогрессу теоретической и клинической медицины можно твёрдо утверждать, что уже многие наследственные болезни успешно лечатся. Именно такая установка должна быть у врача.

Можно выделить четыре подхода к лечению наследственных болезней:

- ▶ Симптоматическое лечение
- ▶ Патогенетическое лечение
- ▶ Этиологическое лечение
- ▶ Хирургическое лечение



Симптоматическое лечение:

Лекарственная симптоматическая терапия - наиболее часто используемый метод, зависящий от формы наследственных болезней. Одним из древних примеров симптоматической терапии, сохранившейся до наших дней, является применение колхицина при острых приступах подагрического артрита. Этот метод открыт греками античного периода. Другими примерами симптоматического лечения могут быть применение анальгетиков при наследственных формах мигрени, специфических транквилизаторов при психических проявлениях наследственных болезней, противосудорожных препаратов при судорожных симптомах и т.д. Успехи этого раздела терапии связаны с прогрессом фармакологии, обеспечивающим все более широкий выбор лекарств. Вместе с тем расшифровка патогенеза каждой болезни позволяет понять причину возникновения симптома, а на этой основе становится возможной более тонкая лекарственная коррекция симптомов в тех случаях, когда первичная патогенетическая терапия ещё невозможна. В качестве примера можно привести общую схему многокомпонентного симптоматического лечения муковисцидоза:

Первичное звено патогенеза (нарушение транспорта ионов) скорректировать при этом заболевании ещё не удаётся.

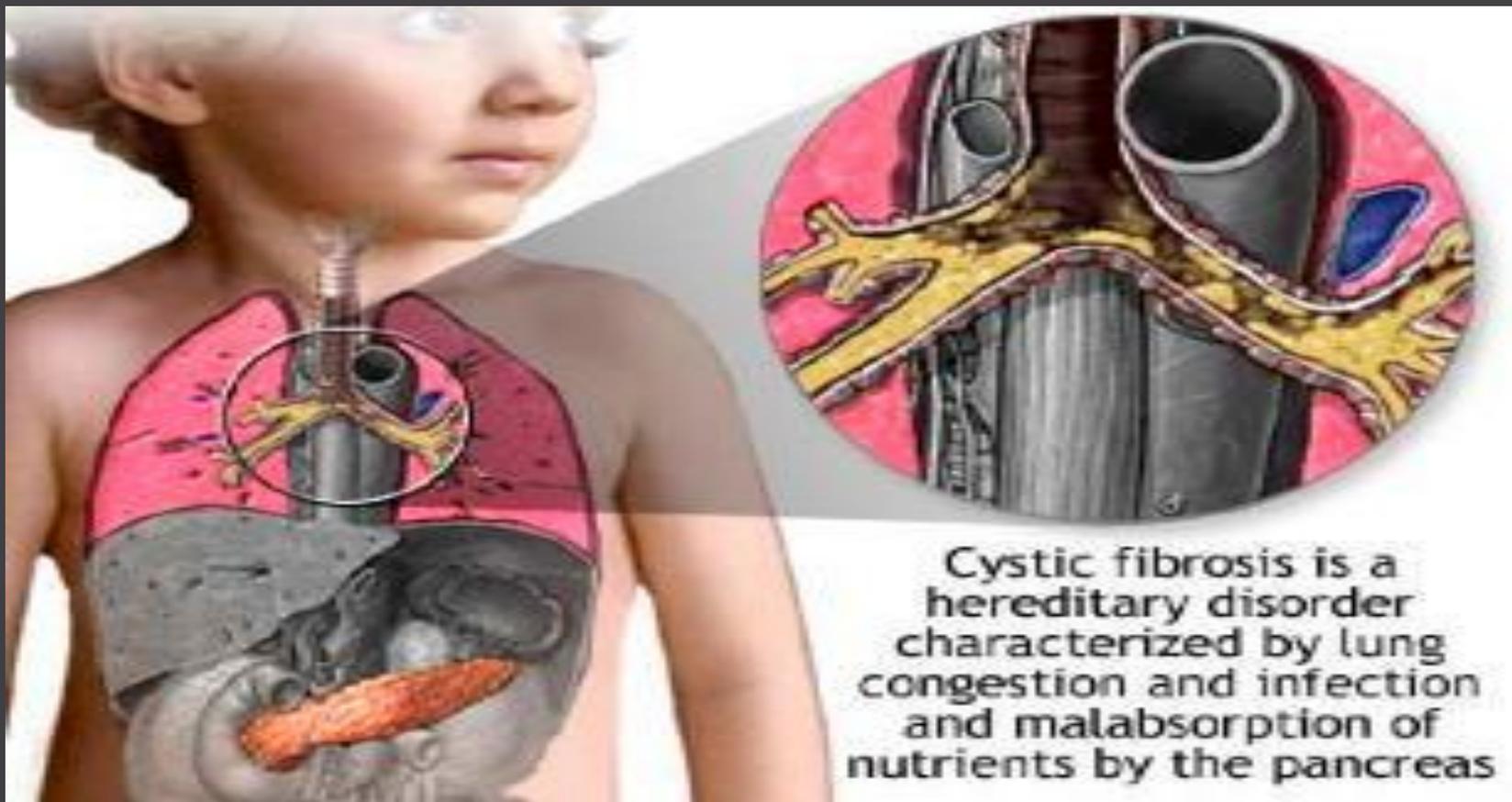
1. В связи с тем, что у больных выделяется много хлорида натрия с потом, для детей с муковисцидозом в жарком сухом климате рекомендуется дополнительное введение поваренной соли в пищу. В противном случае иногда может наступить коллапс с тепловым ударом.

2. Недостаточность функции поджелудочной железы у больных (рано или поздно это наступает) восполняется капсулированными препаратами сухих экстрактов поджелудочной железы животных или ферментов (панкреатин, панзинорм, фестал) и желчегонных средств. При выявлении клинических признаков нарушения функции печени проводится курс соответствующей терапии (эссенциале, метионин, холин и др.).

3. Наиболее серьёзными и трудными для лечения являются нарушения в бронхолёгочной системе. Закупорка просветов малых бронхов густой слизью обуславливает развитие инфекции в лёгочной ткани. На закупорку бронхов и инфекцию и направлена симптоматическая терапия.

Для уменьшения обструкции применяют бронхоспазмолитические и отхаркивающие смеси (изопреналин, эуфиллин, атропин, эфедрин и др.), препараты муколитического действия (в основном тиолы - мукозольвин, местабон). Способ введения препарата (ингаляционный, пероральный, внутримышечный) зависит от выраженности клинической картины. Применяют лекарства, уменьшающие внутриклеточную продукцию слизи, например мукодин (карбоксиметилцистеин).

4. Лечение воспалительных осложнений в лёгких при муковисцидозе представляет трудную задачу, поскольку эти осложнения обусловлены несколькими видами бактерий, а иногда и грибов. С этой целью проводится интенсивная, микробиологически контролируемая антибиотикотерапия (уреидоденициллин, цефалоспорины третьего поколения и др.), а также лечение фторхинолонами для борьбы с синегнойной инфекцией. Выбор антибиотиков осуществляется в зависимости от чувствительности высеваемой флоры к конкретному препарату. Наибольший эффект проявляется при сочетанном введении антибиотиков ингаляционным и парентеральным путём.

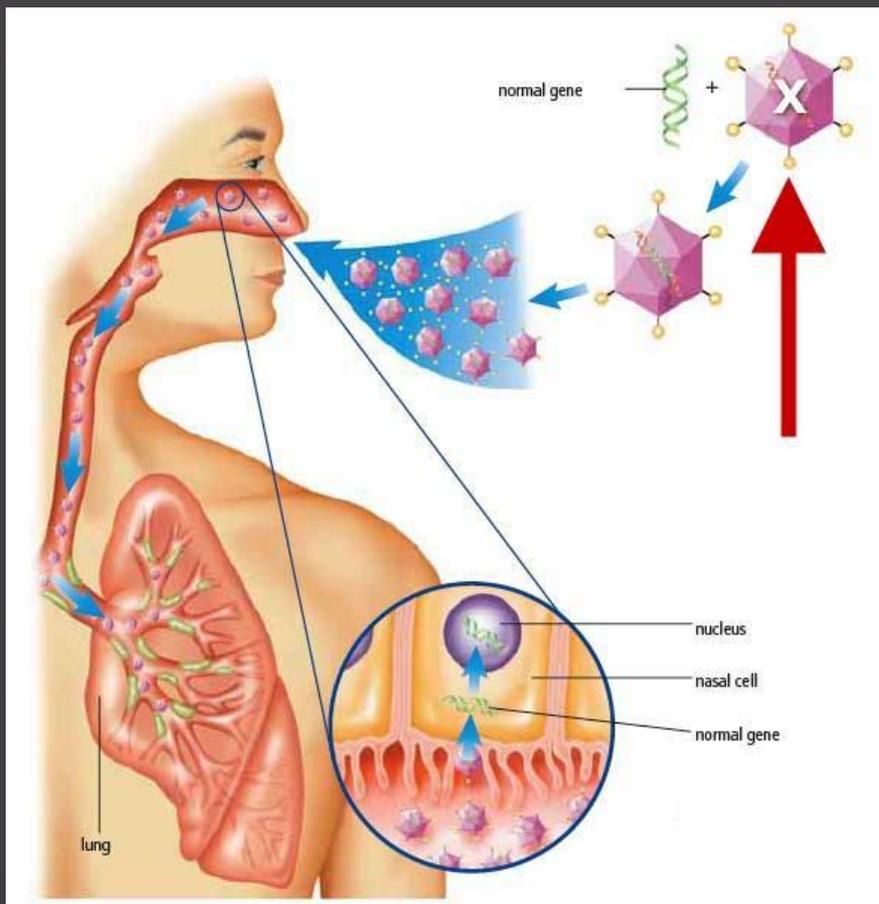


Cystic fibrosis is a hereditary disorder characterized by lung congestion and infection and malabsorption of nutrients by the pancreas

Муковисцидоз

- Возникает при наличии 2 дефектных копий гена cystic fibrosis transmembrane conductance (CFTR)
- В норме осуществляет транспорт ионов хлора через клеточную мембрану

- Если клетка не может выводить ионы хлора, она поглощает воду, чтобы снизить их концентрацию
- Это приводит к образованию плотной клейкой слизи в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, а также на других слизистых
- Вся существующая терапия носит симптоматический характер



- Распыление в дыхательные пути специальных векторов с «нормальной» ДНК
- Дорогое лечение
- Требуется постоянное применение
- Не доказана эффективность

Генотерапия муковисцидоза

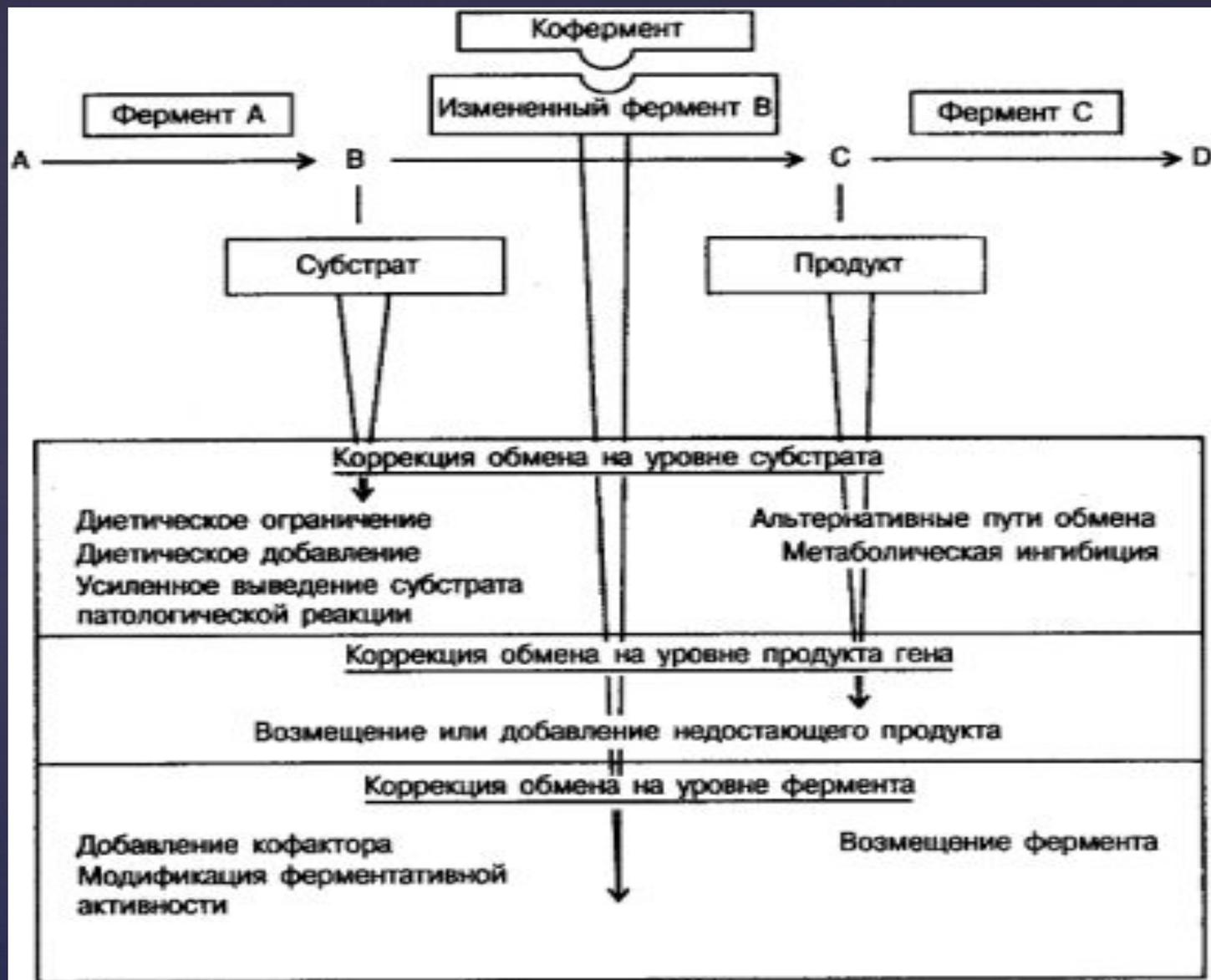
Симптоматическое лечение - не только лекарственное. Многие виды физических методов лечения (климатотерапия, бальнеолечение, разные виды электротерапии, теплолечение) применяются при наследственных болезнях нервной системы, наследственных болезнях обмена веществ, заболеваниях скелета. Больные после таких курсов лечения чувствуют себя намного лучше, продолжительность их жизни увеличивается.

К симптоматическому можно отнести рентгенорадиологическое лечение при наследственно обусловленных опухолях до и после хирургического вмешательства.

Возможности симптоматического лечения при многих болезнях ещё далеко не исчерпаны, особенно лекарственной и диетической терапии.

Патогенетическая терапия:

Патогенетическое лечение наследственных болезней направлено на коррекцию биохимических и физиологических процессов, нарушение работы которых связано с дефектом или полным отсутствием мутантного белка. В настоящее время этот метод лечения наиболее эффективен для наследственных болезней обмена. Необходимой предпосылкой для разработки методов патогенетического лечения является знание первичного биохимического дефекта, функций, выполняемых мутантным белком в различных тканях организма и характера повреждения этих функций у больного. Важно знать, обусловлено ли развитие патологического процесса накоплением токсических концентраций промежуточного метаболита или отсутствием конечного продукта метаболических превращений. Связаны ли патологические нарушения с изменением активности мутантного белка или появлением у него нового агрессивного свойства.



Возможные подходы к лечению наследственных болезней.

► Коррекция на уровне субстрата

- Ограничение определенных веществ в пище (диетическое ограничение)

Ограничение определённых веществ в пище было первой успешной мерой в лечении наследственных болезней обмена, при которых отсутствуют соответствующие ферменты для нормального превращения субстратов в продукты питания. При фенилкетонурии назначают диету с низким содержанием фенилаланина. Тем самым, не смотря на отсутствие фенилаланингидроксилазы печени, прерывается патогенетическое звено в развитии болезни.

Диетическое ограничение уже применяется при лечении многих наследственных болезней обмена углеводов и аминокислот (галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы и лактозы и др.)

- Диетическое добавление

Применяется реже, чем ограничение, но это также эффективный метод патогенетического лечения. Данный метод вошёл в практику лечения двух болезней обмена.

При синдроме Хартнапа в результате дефекта транспортной функции клеток слизистой оболочки кишечника возникает мальабсорбция триптофана. У пациентов наблюдаются дерматологические, неврологические и психические проявления. Симптомы болезни уменьшаются или даже исчезают при кормлении ребёнка продуктами с высоким содержанием белка (4 г/кг в день) и добавлением никотинамида или никотиновой кислоты (по 40-200 мг 4 раза в день).

Также результат даёт лечение гликогеноза III степени. Данное заболевание сопровождается гепатоспленомегалией, гипогликемией натошак, миопатией, мышечной атрофией, кардиомиопатией. У большинства больных детей наступает улучшение, если в диете белки обеспечивают 20-25% энергетической ценности, а углеводы- не более 40-50%.

● Усиленное выведение субстрата

Усиленное выведение субстрата патологической реакции может осуществляться разными путями (лекарственным, инструментальным), которые должны вести к снижению концентрации токсического субстрата. Полного освобождения от патологических продуктов добиться трудно.

Например, при гемоглобинопатиях необходимо усиленное выведение железа, чтобы не развивался гемосидероз паренхиматозных органов . Применяемый для этих целей десферал (десфероксамин) эффективно накапливает ферритины и освобождает организм от излишнего железа.



● Альтернативные пути обмена

Этот способ лечения во многом сходен с методами усиленного выведения субстрата. Разница заключается только в способах достижения цели: в одном случае усиленно выводится непосредственно субстрат, а в другом субстрат сначала превращается в какое-то соединение, а затем это соединение выводится

Болезнь	Используемое соединение	Механизм
Группа нарушений цикла мочевины	Бензоат натрия	Выведение азота путём образования гиппуровой кислоты
Органические ацидемии	Карнитин	Образование и выведение эфиров карнитина
Цистинурия	Пенициллам	Выведение образующихся дисульфидов

- Метаболическая ингибиция

используется в тех случаях, когда надо затормозить синтез накапливаемого при наследственной болезни субстрата или его предшественника. В качестве ингибиторов применяют разные физиологически активные соединения. Например, при синдроме Леша - Нихана и подагре используют аллопуринол , который ингибирует ксантиноксидазу, благодаря чему уменьшается концентрация мочевой кислоты в крови. Клофибрат ингибирует синтез глицерина и поэтому эффективно снижает концентрацию липидов у пациентов с гиперхолестеринемией (тип 3) .

Стрихнин контролирует в связывании глицина с глициновым рецепторами в ЦНС, что улучшает дыхательную и моторную функции, угнетение которых вызвано высоким содержанием глицина в цереброспинальной жидкости .

- Коррекция обмена на уровне продукта гена

Примеров эффективных подходов к «исправлению» наследственных нарушений обмена путём возмещения продукта уже много: введение необходимых стероидов при врождённой гиперплазии надпочечников, тироксина при гипотиреозе, гормона роста при гипофизарной карликовости, Подобные примеры известны не только для нарушений обмена, но и для других наследственных болезней. Так, введение антигемофильного глобулина предупреждает кровоточивость при гемофилии, у-глобулин помогает при агаммаглобулинемии, инсулин — при диабете. К сожалению, пока еще нет примеров возмещения внутриклеточных белков, хотя попытки в этом направлении предпринимались (например, при лечении лизосомных болезней).

Хорошо известны успехи в получении и разведении трансгенных лабораторных животных. Хотя технически создание трансгенных сельскохозяйственных животных много труднее, чем лабораторных, однако это решаемая задача. От крупных животных можно получить большое количество белка. Трансгенных животных, чьи клетки производят нужные белки, можно называть биореакторами. От них можно получать потомство, т.е. возможно воспроизводство из поколения в поколение.

Создание трансгенных животных начинается со сшивки двух генов, каждый из которых клонирован отдельно. Один ген кодирует нужный белок, другой взят из железы или другого органа, который будет производить этот белок. Например, если белок продуцируется с молоком, то специфическими органами генами будут гены из молочной железы. Одним из примеров живых биореакторов является свинья, продуцирующая человеческий гемоглобин. Около 15% эритроцитов свиньи содержат человеческий гемоглобин. Его можно отделить от свиного с помощью препаративных методов. Такой гемоглобин не содержит вирусы человека, хотя в отдельных случаях не исключаются аллергические реакции.



Другим трансгенным животным стала корова, которая производит человеческий лактоферрин, выделяемый с молоком. В результате подсадки трансгенной яйцеклетки родился бык ставший отцом многих трансгенных телок, в последующем производящих лактоферрин с молоком.

- **Коррекция на уровне ферментов**

Этот вид лечения применяется для коррекции наследственных болезней обмена веществ, при которых известен функционально аномальный фермент. Для такого лечения можно вводить кофактор или индуцировать (угнетать) синтез фермента с помощью лекарств либо возмещать недостаток фермента. Введение кофактора используется при многих наследственных болезнях. Как известно, некоторые врожденные аномалии обмена связаны с нарушением синтеза или транспортировки специфических кофакторов, что изменяет нормальную каталитическую активность фермента. В этих случаях добавление соответствующего кофактора повышает активность фермента и в значительной мере исправляет метаболический дефект. Показано, что при витаминзависимых состояниях повышение остаточной активности мутантных ферментных комплексов обеспечивает не только биохимическое, но и клиническое улучшение состояния.

Известны многочисленные примеры лечения наследственных болезней путем добавления кофакторов, далеко не исчерпывающая классификация которых представлена в табл.

Дефект	Витамин или кофактор	Болезнь
Нарушенный транспорт	Кобаламин	Метималоновая ацидемия
Нарушенное связывание	Кобаламин, Пиридоксин, Тиамин	Метималоновая ацидемия, Гомоцистинурия, Лейциноз
Дефект замещения	Менадион	Дефекты дыхательных путей

● Этиологическое лечение

Наиболее перспективным способом лечения наследственных заболеваний является исправление генетического дефекта, то есть генотерапия. При этом устраняется причина заболевания, то есть это лечение этиологическое. Большая часть генотерапевтических исследований сфокусирована не столько на исправлении самого гена, сколько на компенсации последствий, вызванных соматическими или зародышевыми мутациями.

Комплексная программа соматической генной терапии включает целый ряд самостоятельных этапов, ключевыми из которых являются следующие:

- 1) создание вводимой генетической конструкции, которая может включать несколько генов, один ген или его фрагменты;
- 2) определение типа клеток, нуждающихся в генетической модификации;

- 3) разработка способа введения чужеродной ДНК в патологические клетки;
- 4) обеспечение адресной доставки вводимого генетического материала;
- 5) обеспечение устойчивой экспрессии введенной ДНК-конструкции;
- 6) оценка количества клеток, модификация которых необходима для получения клинического эффекта;
- 7) разработка методов контроля экспрессии введенного генетического материала;
- 8) оценка длительности экспрессии и периодичности введения чужеродной ДНК;
- 9) прогнозирование клинического эффекта и возможных побочных эффектов, связанных с проведением генотерапевтической процедуры

Первое успешное лечение методами генотерапии было осуществлено около 20 лет тому назад в США в отношении моногенного заболевания – сложного комбинированного иммунодефицита, обусловленного недостаточностью фермента аденозиндезаминазы (ADA). Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание.

Начаты клинические испытания генотерапии миодистрофии Дюшенна, семейной гиперхолестеринемии, муковисцидоза, гемофилии В, болезни Гоше. В отношении нескольких десятков других моногенных заболеваний медицинские протоколы клинических испытаний находятся на стадии утверждения. Однако более трех четвертей утвержденных для клинических испытаний генотерапевтических проектов связано с проблемами опухолевого роста и лечением онкологических заболеваний. Тем не менее, в настоящее время еще рано говорить о широком использовании методов генотерапии для лечения наследственных заболеваний.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение наследственных болезней занимает существенное место в системе медицинской помощи. Это связано с тем, что:

- ▶ во-первых, многие формы наследственной патологии сопровождаются морфогенетическими отклонениями, включая пороки развития.
- ▶ Во-вторых, расширение возможностей хирургической техники сделало доступными многие трудные операции.
- ▶ В-третьих, реанимация и интенсивная терапия новорожденных с наследственными болезнями сохраняют жизнь, и такие пациенты нуждаются в последующей хирургической помощи. Хирургическую помощь больным с наследственной патологией в общей форме можно подразделить на 3 вида: удаление, коррекция, трансплантация. Операции часто могут рассматриваться как устранение симптомов болезни. Однако в некоторых случаях хирургическая помощь выходит за рамки симптоматического лечения, по своему эффекту приближаясь к патогенетическому лечению.

Например, для изменения пути патологического превращения субстратов патологических реакций можно использовать технику хирургического шунтирования. При гликогенозах 1 и 3 типа делают анастомоз между воротной и нижней полрой венами.

Примерами общехирургических видов лечения могут быть операция по поводу наследственного полипоза толстой кишки (удаление ее), спленэктомия при гемоглобинопатиях, удаления глаза при ретинобластоме, почки - при опухоли Вильмса и многие другие. В ряде случаев хирургическое лечение является частью комплексной терапии. Например, при муковисцидозе может быть меконеальный илеус у новорожденных, в процессе развития болезни встречается пневмоторакс. И то, и другое устраняется хирургическим путем. Большое место в лечении наследственных болезней занимает реконструктивная хирургия, которая применяется при незаращении верхней губы, врожденных пороках сердца, атрезии отделов желудочно-кишечного тракта, гипоспадии, и коррекции костно-мышечной системы и т. д.

Трансплантация органов и тканей как метод лечения наследственных болезней все больше входит в практику.

Трансплантация исправляет патологические механизмы наследственных нарушений. Помимо пересадки органов.

Разрабатываются методы пересадки клеток, функция которых занимает ключевое место в патогенезе наследственных нарушений обмена. При мукополисахаридозах производят подкожную подсадку культивированных фибробластов от нормальных индивидов.

Как долго пересаженные клетки будут сохранять такую активность, какое количество их требуется для хорошего лечебного эффекта, предстоит еще выяснить.

В заключение следует обратить внимание на огромные возможности хирургического лечения наследственных болезней, еще использованные не в полной мере. В этом плане весьма перспективны микрохирургия и эндоскопическая хирургия.

Спасибо за внимание!

