

**Методы лечения  
наследственных  
патологий. Медико-  
генетическое  
консультирование.**

# ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ

ПРИНЦИПЫ

ЭТИОТРОПНЫЙ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ

СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ

МЕТОДЫ

\* коррекция дефекта генома:

- введение в геном нормального гена,
- подавление репликации патогенного гена

\* изменение генома:

- введение в него гена, кодирующего синтез чужеродного для системы **ИБН** антигена

\* заместительная терапия (введение "дефицитного" вещества)

\* коррекция метаболизма:

- ограничения попадания в организм неметаболизируемых веществ (лактозы, фенилаланина),
- выведение избытка метаболитов (холестерина, фенилпировиноградной кислоты),
- регуляция активности ферментов (липопротеинлипазы крови, **КФКазы**)

\* хирургическое устранение дефектов (шунтов, сращений, создание шунтов)

\* устранение тягостных, усугубляющих состояние симптомов

# Симптоматическое лечение

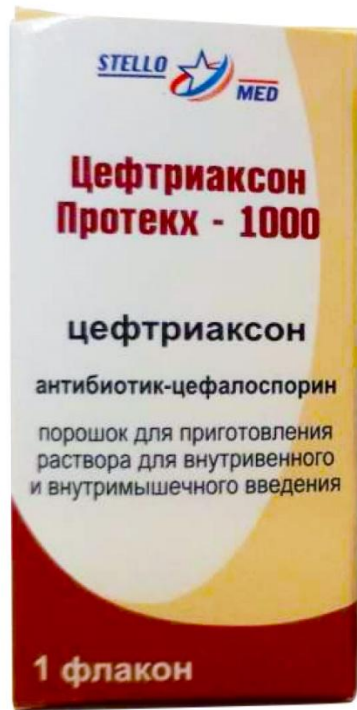
В качестве примера можно привести общую схему многокомпонентного **симптоматического лечения муковисцидоза.**

Первичное звено патогенеза (нарушение транспорта ионов натрия и хлора) скорректировать при этом заболевании еще не удается.

- В связи с тем, что у больных выделяется **много хлорида натрия** с потом, детям с муковисцидозом в жарком сухом климате рекомендуется дополнительно добавлять **поваренную соль в пищу.** В противном случае иногда может наступить коллапс с тепловым



- Один из древних примеров симптоматической терапии, сохранившейся до наших дней, - **применение колхицина при острых приступах подагрического артрита**



Для уменьшения обструкции применяют бронхоспазмолитические и отхаркивающие смеси (изопреналин, эуфиллин, атропин, эфедрин).

Лечение воспалительных осложнений в легких представляет трудную задачу, эти осложнения обусловлены несколькими видами бактерий. С этой целью проводят интенсивную контролируемую антибиотикотерапию (цефалоспорины третьего поколения).

Недостаточность функции поджелудочной железы у больных (рано или поздно это наступает) восполняется препаратами **сухих экстрактов поджелудочной железы животных** или ферментов в капсулах (панкреатин, панзинорм, фестал).

- Симптоматическое лечение бывает не только лекарственным. Многие виды физических методов лечения (климатотерапия, бальнеолечение, разные виды электротерапии, теплолечение) применяются при наследственных болезнях нервной системы, наследственных болезнях обмена веществ, заболеваниях скелета.
- К симптоматическому можно отнести **рентгеноорадиологическое лечение** при наследственно обусловленных опухолях до и после хирургического вмешательства.
- Возможности симптоматического лечения при многих болезнях еще далеко не исчерпаны, особенно это касается лекарственной и диетической терапии.
- Следует подчеркнуть, что симптоматическое лечение будет использоваться в большом объеме и в будущем наряду с самым совершенным патогенетическим или даже этиотропным лечением наследственных болезней.

# Патогенетическое лечение

**Цель лечения генетической болезни** — устранить или улучшить симптомы заболевания, причем не только у пациента, но также и в его семье.

**Для моногенных заболеваний**, вызванных мутациями с потерей функции гена, лечение направлено на замену дефектного белка, улучшение его функции или минимизацию последствий недостаточности.

В принципе, **генотерапия** — предпочтительный способ лечения некоторых, а возможно, большинства моногенных болезней, как только она станет безопасной и эффективной

# Лечение многофакторных генетических болезней

## ЛЕЧЕНИЕ СД 1 ТИПА

- ▶ Инсулинотерапия
  - Обучение и самоконтроль
  - Заместительная инсулинотерапия является единственным методом лечения СД 1 типа
- ▶ Питание и физическая активность лишь учитываются для коррекции дозы инсулина

Также весьма успешным может быть **хирургическое лечение многофакторных заболеваний.**

Например, три структурных аномалии (врожденные пороки сердца, расщелины губы и нёба, стеноз привратника) поражают почти 1,5% всех живорожденных младенцев, это составляет приблизительно 30% всех новорожденных с

# Лечение моногенных генетических болезней

- Несмотря на большие перспективы, в целом лечение моногенных болезней пока **недостаточно эффективно**. Анализ 372 менделирующих заболеваний показал, что существующая терапия полностью эффективна в 12% случаев, частично эффективна в 54% и не дает никаких преимуществ в 34%.
- Например, в одном исследовании лечение повышало продолжительность жизни только при 15% изученных моногенных болезней, но в подгруппе из 65 врожденных заболеваний с известной причиной продолжительность жизни существенно увеличилась на 32%.

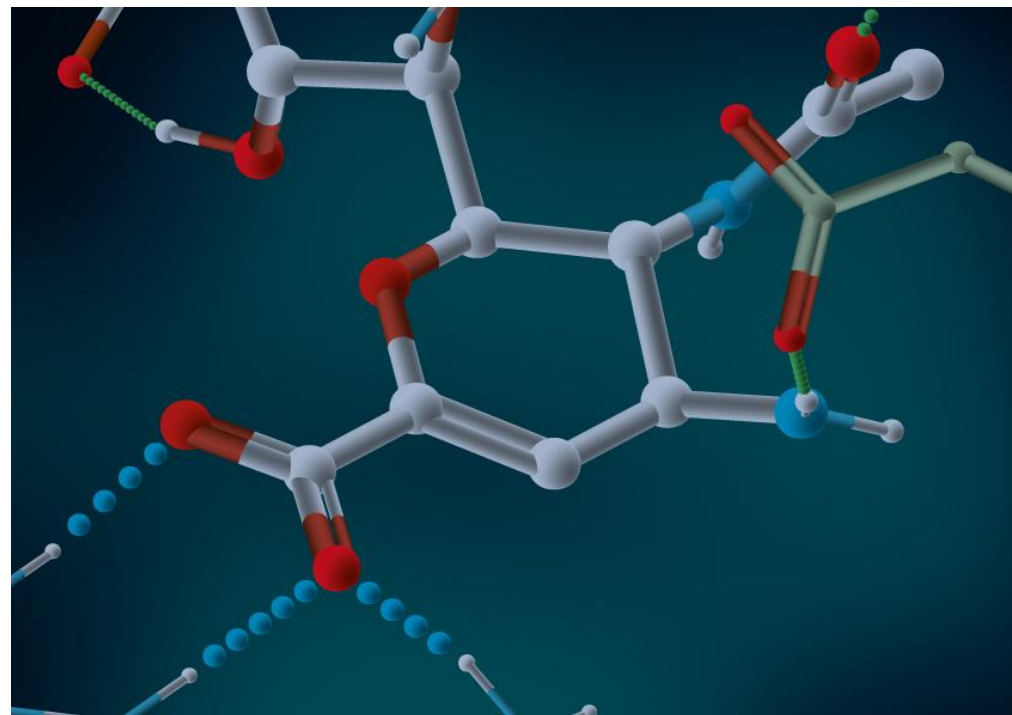
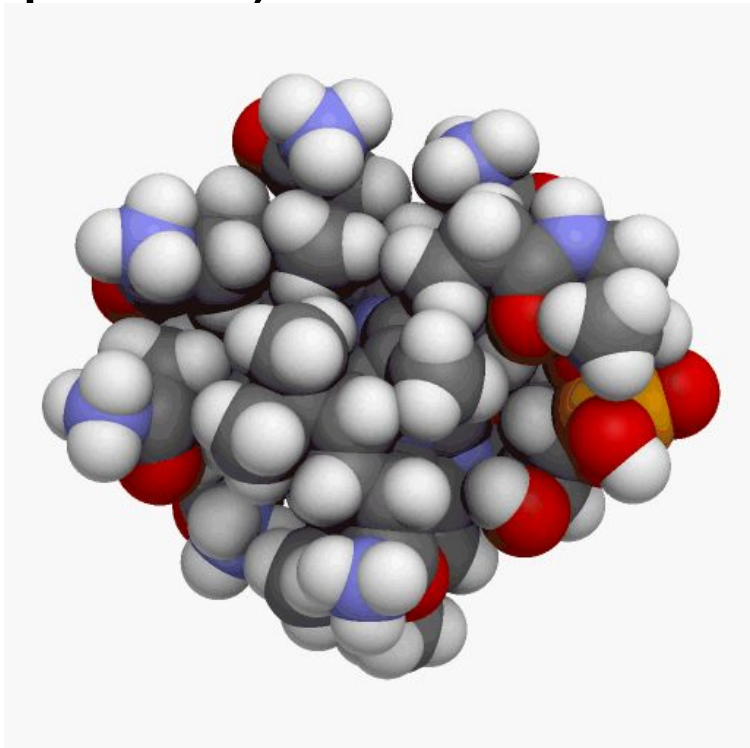


Текущее неудовлетворительное состояние лечения генетических болезней — **следствие многочисленных факторов, включая следующие:**

- Ген не идентифицирован или непонятен патогенез болезни. Даже когда ген известен, тем не менее, понимание патофизиологического механизма часто неадекватно.
- Фетальные повреждения. Некоторые мутации действуют в начале развития или вызывают необратимые патологические изменения прежде, чем они могут быть диагностированы.
- Тяжелые фенотипы хуже поддаются лечению. Первые распознанные случаи болезни обычно наиболее тяжелые и они часто плохо поддаются терапии.

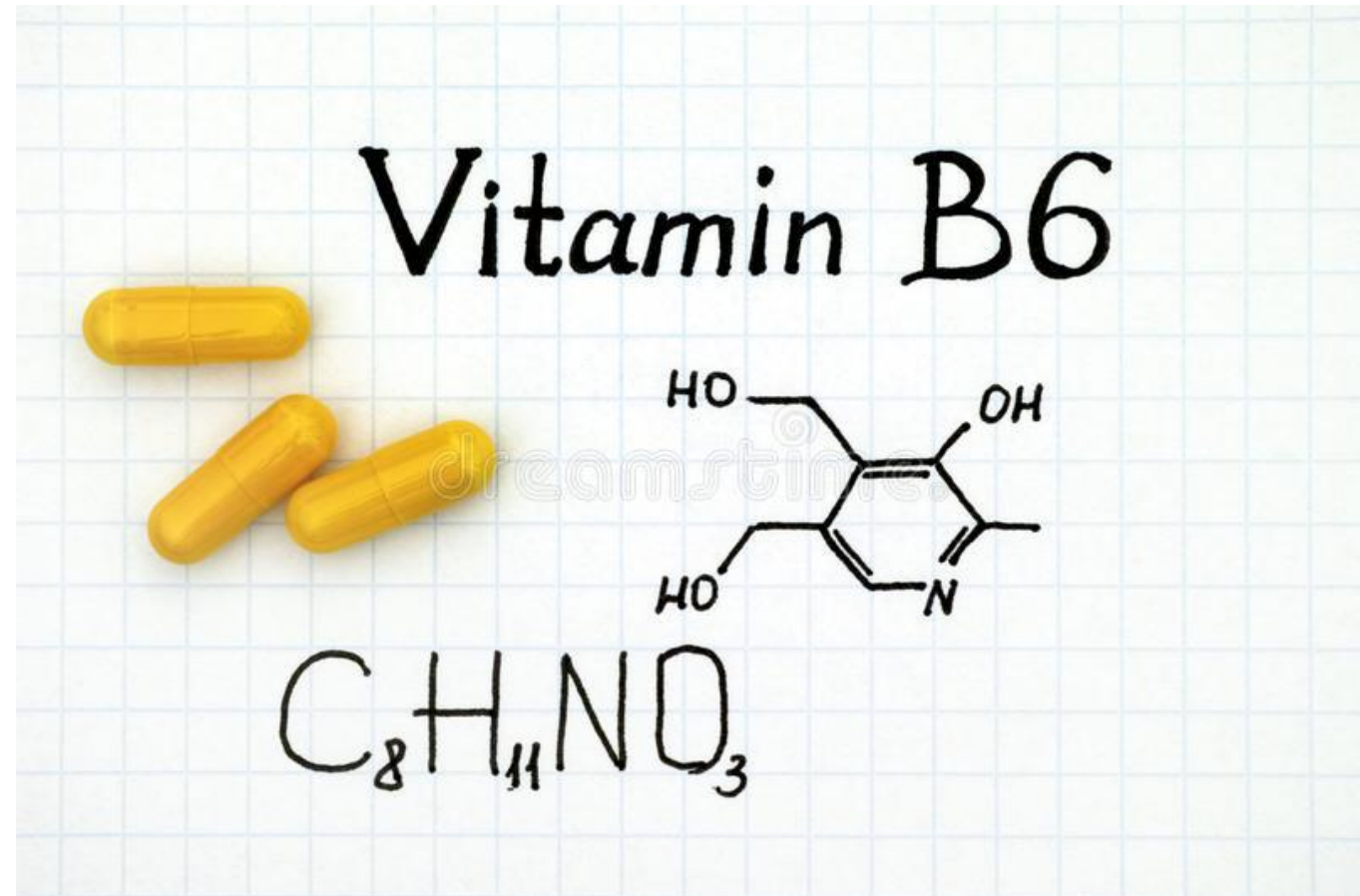
# Увеличение функции мутантного белка терапией с помощью малых молекул

- **Малые молекулы** — класс веществ с молекулярными массами от нескольких сотен до нескольких тысяч дальтон.
- К малым молекулам можно отнести витамины, непептидные гормоны, а также большинство лекарственных средств.



Биохимические аномалии многих метаболических болезней могут поддаваться лечению, иногда весьма успешно, назначением больших доз витамина — **кофактора фермента, нарушаемого мутацией.**

**Например, при** гомоцистинурии, вызванной недостаточностью цистатионинсинтетазы, около 50% пациентов отвечают на назначение высоких доз пиридоксина (витамин В6, предшественник пиридоксальфосфата).



- Множество мутаций нарушают способность мутантного полипептида нормально складываться.
- **Самый известный пример такой мутации — мутация ΔF508 белка муковисцидоза.**
- Куркумин тормозит кальциевый насос в эндоплазматическом ретикулуме, нарушая связывание мутантного белка ΔF508 кальций-зависимым шапероном.
- У мышей отмечались нормализация транспорта хлоридов в кишечнике и носовом эпителии и резкое повышение показателя выживаемости.

Строение гена и белка CFRT в норме

Основания в цепи ДНК	—АТС	—АТС	—ТТТ	—ГГТ	—ГТТ
Аминокислота	иле	иле	фен	гли	вал
Положение	506	507	508	509	510



Делеция в ΔF508 — мутация при муковисцидозе

Область ΔF508 гена и белка CFRT при муковисцидозе

Основания в цепи ДНК	—АТС	—АТТ	—ГГТ	—ГТТ
Аминокислота	иле	иле	гли	вал
Положение	506	507	508	509

# Терапия малыми молекулами, приводящая к пропуску мутантных стоп-кодонов.

- **Нонсенс-мутации** — класс частых (около 11%) дефектов в геноме человека. Например, приблизительно 60% пациентов с муковисцидозом среди евреев ашкенази имеют, по крайней мере, один аллель CFTR с преждевременным стоп-кодоном (например, Arg553Stop).
- Назначение **гентамицина** может устранить имеющиеся нарушения в носовом эпителии у больных муковисцидозом, вызванным мутациями типа стоп-кодона, увеличивая количество поступающего на поверхность эпителиальных

# Обходной путь при генетических болезнях

- **Терапия обходным путем** — расширенное использование альтернативных метаболических путей для уменьшения концентрации вредного метаболита. Успешное приложение терапии обхода — **лечение нарушений цикла мочевины**.
- Если при дефектах ферментов цикл нарушается, например, при недостаточности ОТК, назначение диеты с ограничением белка может лишь частично уменьшить упорную гипераммониемию. В этом случае уровень аммиака может быть уменьшен за счет перевода его на альтернативный метаболический путь, приводящий к синтезу безвредных веществ, в норме играющий незначительную роль.

# Результаты лечения

- Успешное лечение патологических изменений в одном органе может приводить к неожиданным, прежде не наблюдаемым проблемам в тканях, поскольку пациенты жили недостаточно долго. Для обнаружения последующих проявлений необходимы многолетние наблюдения после начала терапии.
- При галактоземии полное удаление молока из диеты может предотвратить большинство вредных последствий недостаточности GALT, хотя, даже у хорошо леченных больных с галактоземией отмечаются проблемы с обучением.
- **И последнее:** терапия, считающаяся свободной от побочных эффектов при коротком сроке наблюдения, может быть связана с серьезными проблемами при длительном использовании.

# Этиотропное лечение

- Наиболее эффективных результатов клеточной терапии можно добиться при трансплантации **стволовых клеток**.
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток применяется как эффективная терапия наследственных болезней обмена, главным образом **лизосомных болезней накопления и пероксисомных**.
- Из всех клинических проколов по более чем 20 болезням только по трем формам получены убедительные результаты, позволяющие рекомендовать трансплантацию таких клеток как метод лечения. Это **синдром Гурлер, X-сцепленная адренолейкодистрофия и болезнь Краббе** (глобоидноклеточная лейкодистрофия).



# Риски клеточной и генной терапии

**Три типа рисков клеточной и генной терапии уже обозначились.**

- Неблагоприятный ответ на вектор или комбинацию вектор/болезнь. По крайней мере, один пациент погиб из-за патологического иммунного ответа на введенный ген с аденовирусным вектором.
- Инсерционный мутагенез, приводящий к злокачественным новообразованиям. Существует вероятность, что переданные клетка или ген (неважно - в чистом виде или с трансгенной клеткой) может активизировать протоонкогены или нарушить супрессоры опухолевого роста.
- Онкологический риск при клеточной терапии в связи с генетической нестабильностью клеточных трансплантатов, в культуре которых нередко возникают аномальные хромосомные

# Медико-генетическое консультирование

**Главная цель генетического консультирования** - предупреждение рождения больных детей. Это, в первую очередь, касается тяжелых и плохо поддающихся лечению пороков развития и наследственных болезней, приводящих к физической или психической неполноценности.

***Задачами медико-генетического консультирования являются:***

- ретро- и проспективное консультирование семей и больных с наследственной или врожденной патологией;
- пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний ультразвуковыми, цитогенетическими, биохимическими и молекулярно-генетическими методами;
- помощь врачам различных специальностей в постановке диагноза наследственного или врожденного заболевания, если для этого требуются специальные генетические методы исследования;
- объяснение пациенту и его семье в доступной форме о величине риска иметь больное потомство и оказание им помощи в принятии решения;
- ведение территориального регистра семей и больных с врожденной и наследственной патологией и их диспансерное наблюдение;
- пропаганда медико-генетических знаний среди населения.

**Кроме перечисленных случаев, необходимо заподозрить наследственную патологию и направить семью в медико-генетический центр при следующих показаниях:**

- наличие аналогичных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи;
- первичное бесплодие супругов;
- привычное невынашивание беременности;
- отставание в умственном и физическом развитии;
- рождение ребенка с врожденными пороками развития;
- первичная аменорея, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков;
- наличие кровного родства между супругами и др.

# Этапы консультирования

- ***Первый этап*** - это уточнение диагноза заболевания. В ряде случаев точный диагноз заболевания может быть установлен уже перед направлением в МГЦ.
- ***Второй этап*** — определение генетического прогноза для потомства. Установив диагноз наследственного заболевания, закономерности его передачи в семье и определив, является ли данная патология следствием новой мутации или возникла как результат скрытого носительства патологической мутации на генном или хромосомном уровне, производится расчет повторного риска рождения больного ребенка в семье. **Это входит в функции врача-генетика.**
- ***На третьем, заключительном этапе консультирования*** обратившихся за консультацией в МГЦ знакомят с генетическим прогнозом для потомства, то есть с величиной риска рождения больного ребенка, и дают им соответствующие рекомендации.