

Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей

Е.А. Николаева, А.Н. Семьякина

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Modern possibilities of hereditary diseases treatment in children

Е.А. Nikolaeva, A.N. Semyachkina

Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev of the Pirogov Russian National
Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

В последние десятилетия поступательное развитие медицинской генетики привело к существенным достижениям в диагностике и терапии наследственной патологии. В результате постепенно меняется отношение клиницистов к наследственным заболеваниям как к фатальным, неподдающимся лечению. Рано начатая диетотерапия фенилкетонурии и ряда других заболеваний обеспечивает полноценную медико-социальную абилитацию детей. Кофакторная, в том числе специальная витаминотерапия, имеет решающее значение для лечения таких ферментопатий, как дефицит биотинидазы, гомоцистинурия и др. Терапия левокарнитином демонстрирует высокую эффективность при ряде органических ацидезий. Прорывом в лечении лизосомных болезней следует считать разработку ферментозамещающих и субстрат-редуцирующих препаратов. Дальнейшее повышение эффективности лечения наследственных заболеваний, по-видимому, связано с внедрением методов генной терапии.

Ключевые слова: дети, наследственные болезни обмена веществ, лизосомные болезни, митохондриальные болезни, диетотерапия, кофакторная терапия, левокарнитин, ферментозаместительная терапия, генная терапия.

Для цитирования: Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(4): 6–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14

In recent decades, the progressive development of medical genetics has led to significant advances in the diagnosis and therapy of hereditary pathology. As a result, the attitude of clinicians to hereditary diseases as to fatal and incurable, is gradually changing. Early dietary therapy of phenylketonuria and a number of other diseases provides full medical and social habilitation of children. Cofactor therapy, including a special vitamin therapy, is crucial in the treatment of enzymopathies such as: lack of biotinidase, homocystinuria, etc. Levocarnitine therapy shows high efficiency in a number of organic acidemias. A breakthrough in the treatment of lysosomal diseases should be considered the development of enzyme-substituting and substrate-reducing drugs. Further improvement of the effectiveness of hereditary diseases treatment seems to be associated with the introduction of gene therapy methods.

Key words: children, hereditary metabolic diseases, lysosomal diseases, mitochondrial diseases, diet therapy, cofactor therapy, levocarnitine, enzyme replacement therapy, gene therapy.

For citation: Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Modern possibilities of hereditary diseases treatment in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(4): 6–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14

Наследственные болезни составляют большую когорту патологических состояний — около 6 тыс. нозологических форм. Их суммарная распространенность среди населения, по-видимому, достигает 2–3%. Подавляющее большинство заболеваний проявляется в детском возрасте и представляет актуальную для педиатрии проблему. Многие формы наследственных болезней относятся к классу редких, или «орфанных» болезней, имеют прогрессирующее течение, ведут к инвалидизации, ухудшению качества и снижению продолжительности жизни детей [1, 2]. Несмотря на редкость отдельных форм, указанные заболевания привлекают внимание специалистов всего мира в связи

с весомым суммарным негативным вкладом в состояние здоровья детского населения.

Последние десятилетия характеризуются поступательным развитием медицинской генетики, что привело к существенным достижениям в диагностике и терапии наследственной патологии. Разработаны и совершенствуются различные методы лечения, из которых наибольшее распространение получили диетическая, кофакторная и другие виды медикаментозной терапии, ферментозамещающая и субстрат-редуцирующая терапия, ведутся исследования по созданию способов генной терапии. В результате постепенно меняется отношение клиницистов к наследственным заболеваниям как к фатальным, неподдающимся лечению состояниям.

Диетотерапия наследственных болезней обмена веществ

Первые успехи были достигнуты еще в середине двадцатого столетия (Bickel H., 1961), когда был предложен способ лечения фенилкетонурии путем ограничения потребления незаменимой аминокислоты.

© Е.А. Николаева, А.Н. Семьякина, 2018

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Семьякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. н.с. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

кислоты — фенилаланина, обмен которого нарушен при указанном заболевании. Содержание фенилаланина в рационе снижают до минимальной суточной потребности: 50–90 мг/кг в первые месяцы жизни, 10–20 мг/кг у детей старшего возраста [3]. Это достигается путем исключения (или резкого ограничения) из рациона продуктов, содержащих богатые фенилаланином и другими аминокислотами белки животного и растительного происхождения. Для питания детей используются продукты растительного происхождения, в состав которых входит небольшое количество белка. Для восполнения дефицита белка, незаменимых аминокислот и обеспечения адекватного роста и развития больным назначают специальные полусинтетические лечебные продукты, созданные на основе гидролизатов белка или смесей L-аминокислот и лишенные фенилаланина [4].

Такая диетотерапия оказалась высокоэффективной при ранней диагностике болезни. Это обусловило необходимость разработки и внедрения специальных просеивающих программ выявления фенилкетонурии у новорожденных, до манифестации у них клинической симптоматики. Указанные скрининг-программы, основанные на определении повышенного уровня фенилаланина в крови детей в возрасте 3–5 дней, внедрены во многих странах мира. В Российской Федерации в результате функционирования неонатального скрининга ежегодно диагностируют около 250 случаев фенилкетонурии у новорожденных детей. В случае назначения диетотерапии с первых недель жизни, адекватного ее выполнения и контроля развитие пациентов протекает благоприятно и достигается полноценная медико-социальная абилитация, т.е. состояние «фенотипического нормокопирования».

На аналогичном принципе резкого ограничения потребления пищевого ингредиента, метаболизм которого страдает, основано лечение ряда других наследственных ферментопатий — дефектов обмена аминокислот, органических и жирных кислот, углеводов. Так, детям с болезнью кленового сиропа в рационе ограничивают содержание трех аминокислот — лейцина, изолейцина и валина. Восполнение дефицита протеинов осуществляют назначением специализированного белкового продукта лечебного питания, лишенного перечисленных аминокислот [5]. При метилмалоновой ацидемии пациенты нуждаются в ограничении поступления в организм сразу четырех аминокислот — метионина, треонина, валина и изолейцина. Для обеспечения физиологической потребности в белке используют специализированный продукт лечебного питания, лишенный этих аминокислот [6, 7].

Диетотерапия пациентов с дефектами β-окисления жирных кислот заключается в резком ограничении поступления липидов, обогащении рациона углеводами, сокращении промежутков между приемами пищи

для предупреждения голодания, при котором активируется липолиз [8]. При формах заболевания, связанных с нарушением мембранного транспорта и обмена жирных кислот с длинной углеродной цепью (дефекты генов *ACADVL*, *HADHA*, *HADHB*, *CPT1* и др.), для повышения энергетической ценности рациона, нормализации процессов β-окисления и обеспечения кетогенеза дополнительно назначают специализированный продукт лечебного питания — источник среднецепочечных триглицеридов [4].

При галактоземии детям проводят диетическое лечение путем исключения из рациона продуктов, содержащих лактозу, а также галактозиды. Новорожденным отменяют грудное молоко; для вскармливания назначают заменители на соевой основе или специальные безлактозные смеси [4]. В дальнейшем для построения рациона больного ребенка не используют молоко и молочные продукты (молочные каши, творог, кисломолочные изделия, сливочное масло и др.), шпинат, какао, орехи, бобовые, субпродукты.

Эффективность диетотерапии наследственных ферментопатий зависит от сроков ее начала, а также от тяжести клинической формы болезни, обусловленной степенью первичного энзимного дефекта. Кроме того, на эффективность лечения влияет комплаентность членов семьи больного ребенка. Включение галактоземии в программу массового скрининга новорожденных в РФ обеспечивает раннюю диагностику заболевания. Выявление других болезней обмена аминокислот, органических и жирных кислот осуществляется по показаниям — при обследовании детей, уже имеющих признаки заболевания (исключение составляют отдельные территории РФ, где функционирует программа расширенного неонатального скрининга). Такая ситуация зачастую приводит к назначению терапии детям не с начальными, легкими проявлениями, а с выраженными нарушениями со стороны ЦНС и внутренних органов, что не позволяет добиться высокой эффективности лечения и реабилитации. У наблюдавшихся нами 20 детей с органическими ацидемиями средний возраст дебюта болезни был равен 4,4 мес. Первые признаки неблагополучия, как правило, манифестировали в 2–6 мес жизни: повторная рвота, беспокойство или вялость ребенка, снижение аппетита. В то же время средний возраст детей при установлении диагноза составил 30 мес, что свидетельствует о несвоевременном возникновении подозрения у педиатров на нарушение обмена органических кислот и об упущенных возможностях успешной терапии в связи с поздним установлением диагноза.

Медикаментозная терапия наследственных болезней обмена веществ

Кофакторная терапия. Этот вид терапии имеет решающее значение для лечения ряда наследственных ферментопатий, обусловленных дефицитом кофактора ключевого энзима, дефект которого лежит

в основе болезни. Примером таких заболеваний служат кофакторные (биоферин-дефицитные) формы фенилкетонурии. Исследования последних десятилетий показали, что фенилкетонурия представляет собой группу наследственных заболеваний, связанных с недостаточностью фенилаланин-4-гидроксилазы, кофактором которой является тетрагидробиоптерин; лабораторный маркер патологии — гиперфенилаланинемия. Группа включает 6 генетически гетерогенных заболеваний, в том числе классическую фенилкетонурию (дефект гена *PAH*, кодирующего апоэнзим — фенилаланингидроксилазу) и 5 кофакторных форм, обусловленных дефектами генов (*GCH1*, *PTS*, *SPR*, *PCBD*, *QDPR*), кодирующих биогенез тетрагидробиоптерина — ферменты его синтеза и реактивации.

Отличительной особенностью всех кофакторных форм гиперфенилаланинемии является наличие экстрапирамидной симптоматики вследствие развивающихся нейромедиаторных расстройств, а также неэффективности изолированной диетотерапии, ограничивающей потребление фенилаланина. Назначение сапроптерина дигидрохлорида (синтетический аналог тетрагидробиоптерина) в средней дозе 10–15 мг/кг в сутки в сочетании с препаратами леводопы на фоне диетотерапии демонстрирует высокую эффективность: купирование неврологической симптоматики, благоприятное развитие детей, расширение рациона питания вплоть до полной отмены диеты [9].

Кроме того, терапия сапроптерина дигидрохлоридом вносит дополнительный вклад в повышение эффективности лечения и качества жизни больных классической фенилкетонурией. Установлено, что примерно 30% пациентов являются биоферинчувствительными и положительно реагируют на назначение кофактора фенилаланингидроксилазы — в связи со стимуляцией активности фермента у них улучшается толерантность к пищевому белку и фенилаланину, что ведет к снижению уровня аминокислоты в крови и дает возможность существенно повысить квоту белка в рационе. Показано, что благоприятный эффект характерен для пациентов с относительно нетяжелыми формами заболевания, имеющими остаточную активность фенилаланингидроксилазы, и не наблюдается при тяжелых клинических формах с нулевой активностью фермента. Выявлены варианты мутаций гена *PAH*, при которых определяется (p.R158Q, p.R261Q, p.I306V, p.E390G, p.A403V и др.) или отсутствует (p.R408W, p.V178L, p.R225T, p.R252W и др.) чувствительность к введению кофактора.

Витаминотерапия как разновидность кофакторной терапии используется при многих ферментопатиях. Наиболее показательный пример представляют органические ацидемии, обусловленные дефектом обмена биотина: дефицит биотинидазы (ген *BTD*) и де-

фицит синтетазы голокарбоксилаз (ген *HLCS*). Рано возникающие тяжелые клинические признаки этой патологии (рвота, тонико-клонические судороги, поражение кожи и волос, коматозные состояния) поддаются терапии фармакологическими дозами биотина — не менее 3–5 мг/сут. Наибольший эффект наблюдается при применении биотина у детей с начальными проявлениями болезни.

Высокие дозы витамина B_{12} 2–5 мг/сут назначаются для лечения B_{12} -зависимых форм метилмалоновой ацидемии, обусловленной дефектами генов биосинтеза аденозилкобаламина (*MMAA*, *MMAV*) — кофактора метилмалонил-КоА-мутаза [6, 7]. Кроме того, лечению витамином B_{12} поддается часть больных метилмалоновой ацидемией, связанной с неполным дефицитом метилмалонил-КоА-мутаза (*MUT*). Предпочтительно использовать активные формы витамина. Около половины пациентов с гомоцистинурией (ген *CBS*) отвечают на назначение фармакологических доз витамина B_6 — 100–300 мг/сут.

Терапия левокарнитином. Левокарнитин — биологически активное соединение с многообразными функциями. Карнитин принимает непосредственное участие в катаболизме липидов, обеспечивая его начальные этапы — активацию и перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы в матрикс митохондрий. Внутри митохондрий транспортированные жирные кислоты подвергаются β -окислению с образованием ацетил-КоА. Последний служит субстратом для последующего синтеза АТФ в организме и кетогенеза. Важная функция карнитина обусловлена его способностью связывать ацильные радикалы, определяя, таким образом, соотношение ацил-КоА/свободный КоА и влияя на интенсивность энергетического обмена. Этим же путем реализуется детоксицирующая функция карнитина — активация образования ацилкарнитинов с высвобождением свободного КоА и трансформацией токсичных эфиров КоА в менее токсичные эфиры карнитина, элиминируемые через почки [6]. Помимо этого, в последние годы установлено протективное действие карнитина на биологические мембраны и эндотелий сосудов, противостоящее неблагоприятному эффекту ряда органических соединений. Между тем, как показывают результаты исследований, при многих формах наследственных заболеваний наблюдается состояние карнитиновой недостаточности, требующей медикаментозной коррекции [10].

Длительная терапия высокими дозами карнитина является основным способом лечения детей с первичным системным дефицитом карнитина, обусловленным дефектом натрийзависимого транспортера карнитина OCTN2, который кодируется геном *SLC22A5*. У наблюдавшегося нами больного ребенка с этим заболеванием в возрасте 3 лет определялись умеренная низкорослость (длина тела 10–25-й

центиль), прогрессирующая кардиомиопатия и тяжелый дефицит всех соединений карнитина в крови. В результате приема препарата левокарнитина (30% элькар) в дозе 100 мг/кг в сутки в течение 2 лет ребенок вырос на 19 см и достиг средних параметров физического развития. Получена значительная положительная динамика со стороны сердца: отсутствие признаков гипертрофии миокарда, нормальные размеры полостей сердца, нормальная сократительная способность миокарда. Показатели общего и связанного карнитина в крови достигли субнормального уровня через 2 года терапии, а показатель свободного карнитина — через 3 года. [11].

Вторичный дефицит карнитина и высокая потребность в дополнительном поступлении этого соединения характерны для большой группы наследственных заболеваний обмена веществ, в том числе для органических ацидезий (изовалериановой, метилмалоновой, пропионовой, глутаровой 1-го типа и др.), болезней транспорта и β -окисления жирных кислот. Это объясняется активным выведением с мочой конъюгатов карнитина с накапливающимися токсичными дериватами органических кислот. Согласно клиническим рекомендациям, средняя суточная доза карнитина составляет 100 мг/кг, в период метаболической декомпенсации ее повышают до 150–200 мг/кг [6, 7].

Для митохондриальных болезней характерен относительный дефицит карнитина. Повышенная потребность в нем связана с тяжелыми расстройствами электронного транспорта и окислительного фосфорилирования, нарушениями процессов перекисного окисления липидов и нестабильностью цитомембран. По нашим наблюдениям, применение препарата левокарнитина (30% элькар) в дозе 15–30 мг/кг в сутки в течение 3 мес у 15 пациентов с разными формами митохондриальных энцефаломиопатий привело к положительной динамике состояния 13 детей, в том числе значимому снижению уровня лактата в крови и достоверному увеличению доли свободного карнитина в составе общего карнитина.

Другие виды медикаментозной терапии. При тирозинемии 1-го типа основное место в комплексном лечении занимает нитизинон, который обычно назначается в дозе 1 мг/кг в сутки. Это вещество блокирует один из этапов распада тирозина, препятствует образованию токсичных метаболитов, существенно снижает риск развития кардиомиопатии, печеночной недостаточности и гепатокарциномы. Эффективность лечения, безусловно, зависит от срока его начала.

В терапии группы наследственных дефектов цикла образования мочевины (6 нозологических форм) значительную роль играют лекарственные средства, способствующие активации синтеза мочевины (цитруллин, аргинин), и препараты, направленные на выведение избытка аммиака (фенилбутират натрия). Для лечения гепатолентикулярной

дегенерации (болезнь Вильсона–Коновалова) кроме диеты применяют медьэлиминирующие хелаты (d-пеницилламин), препараты цинка [12].

Ферментозамещающая терапия наследственных болезней обмена веществ

Несомненным прорывом в терапии наследственных заболеваний, особенно лизосомных болезней накопления, следует считать разработку и внедрение новых высокоэффективных генно-инженерных ферментозамещающих препаратов, использование которых способствует регрессу тяжелых патологических процессов, повышению качества и продолжительности жизни больных и уменьшению степени их инвалидизации. Группа лизосомных болезней накопления включает около 50 нозологических форм, суммарная частота которых составляет примерно 1:7000 новорожденных [13]. Идею о возможности лечения лизосомных заболеваний посредством введения фермента впервые высказал С. Deduve в 1964 г. Однако до реализации этого предложения прошло более 20 лет. Внедрение ферментозамещающих препаратов в педиатрическую практику в странах Европы и Америки началось с 70-х годов XX века, в нашей стране первый опыт их применения относится к началу XXI века (2006–2007 гг.).

В настоящее время препараты ферментозамещающей терапии разработаны, зарегистрированы в России и активно используются для лечения следующих лизосомных болезней: Гоше, Помпе, Фабри и мукополисахаридозов I, II и VI типов. Завершается стадия регистрации в РФ ферментозамещающего препарата элосульфаза альфа, предназначенного для внутривенного введения больным с IV типом мукополисахаридоза. За рубежом успешно проходит испытание ферментозамещающий препарат для лечения IIIA типа мукополисахаридоза.

Принцип ферментозамещающей терапии основан на восстановлении уровня энзиматической активности, достаточной для гидролиза накопленных субстратов и для предотвращения их дальнейшего накопления в тканях. Клинические исследования показали, что ферментозамещающая терапия безопасна, хорошо переносится больными, не вызывает тяжелых нежелательных явлений и приводит к выведению негидролизованного субстрата. Возможные редкие реакции на препарат обусловлены образованием антител к введенному белку, но они не постоянны и, как правило, быстро купируются стандартными средствами.

Например, препарат ларонидаза предназначен для ферментозамещающей терапии у больных с тремя клиническими вариантами I типа мукополисахаридоза, обусловленного мутациями гена *IDUA* (синдромы Гурлер, Гурлер–Шейе и Шейе). Ларонидаза является рекомбинантной формой человеческой α -L-идуронидазы и производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием

клеточной культуры яичника китайского хомячка. Установлено, что после внутривенного введения ларонидаза быстро покидает системный кровоток и поглощается клетками, поступая в лизосомы, по-видимому, с помощью маннозо-6-фосфатных рецепторов. Препарат вводится парентерально (в дозе 100 ЕД на 1 кг массы тела), длительно (в течение 3–4 ч) с периодичностью один раз в неделю, пожизненно.

Основным недостатком ферментозамещающей терапии является неспособность рекомбинантного фермента проникать через гематоэнцефалический барьер, что существенно снижает его эффективность при лечении типов мукополисахаридозов, сопровождающихся поражением ЦНС, в том числе синдрома Гурлер (тяжелый клинический вариант I типа мукополисахаридоза) и тяжелой формы II типа мукополисахаридоза (синдром Хантера). Для таких случаев в настоящее время предпринимается попытка введения фермента в спинномозговой канал или желудочки мозга. К сожалению, этот метод еще полностью не отработан и не получил широкого распространения.

Однако, несмотря на указанные недостатки ферментозамещающей терапии, сведения литературы и наши длительные (более 10 лет) наблюдения за эффективностью лечения больных с мукополисахаридозами показали выраженную положительную динамику. У детей отмечено нарастание двигательной активности, повышение эмоционального тонуса, увеличение показателей шаговой пробы (у больных, способных к самостоятельному передвижению), нормализация или существенное уменьшение размеров паренхиматозных органов, увеличение длины тела и значительное снижение почечной экскреции гликозаминогликанов.

Помимо лизосомных болезней накопления, ферментная заместительная терапия разработана и для других заболеваний. В частности, для лечения детей, страдающих гипофосфатазией (ген *ALPL*), предложен препарат асфотаза альфа для подкожного введения (проходит регистрацию в РФ).

Субстрат-редуцирующая терапия наследственных болезней обмена веществ

Примерно 40 лет назад был предложен оригинальный альтернативный подход к терапии лизосомных заболеваний, заключающийся в снижении накопленных субстратов за счет ограничения их биосинтеза. Наиболее удобной моделью для реализации этого предложения послужила группа болезней, связанных с нарушением расщепления сложных молекул гликофинголипидов. Известно, что все гликофинголипиды образуются из общего предшественника — церамида. Одна из ключевых реакций синтеза катализируется церамидглюкозилтрансферазой. Некоторые биологические соединения (в частности, иминосахара) способны ингибировать этот этап биосинтеза. В результате образование гликофинго-

липидов снижается до уровня, доступного действию мутантного фермента, определяющего данную форму лизосомного заболевания. Указанный механизм приводит к уменьшению количества накапливаемых гликофинголипидов в лизосомах [14].

К классу иминосахаров относится N-бутил-деоксифиримидин (милгустат), зарегистрированный как лекарственный препарат в Америке, странах Европы и в РФ (январь 2009 г.) и одобренный для лечения доброкачественных форм болезни Гоше I типа, болезни Нимана–Пика типа C у взрослых и детей. Милгустат назначается перорально, для взрослых и детей старше 12 лет в дозе 200 мг 3 раза в день, для больных от 4 до 11 лет дозировку рассчитывают, исходя из площади поверхности тела. Лечение данным препаратом является единственным видом патогенетической терапии, замедляющей прогрессирование неврологических нарушений при болезни Нимана–Пика типа C [15]. Следует отметить, что субстрат-редуцирующая терапия наиболее эффективна при высокой остаточной активности фермента, что характерно для поздних, более доброкачественных форм заболеваний.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Данный метод терапии был опробован практически при всех лизосомных болезнях накопления. Первым заболеванием из этой группы оказался мукополисахаридоз I типа (1981 г.) [16, 17]. Согласно выработанным показаниям, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток проводят пациентам в возрасте до 2,5 лет, страдающим тяжелой формой мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер). Такое лечение приводит к нормализации размеров печени и селезенки, уменьшению признаков кардиомиопатии, легочных нарушений и неврологической симптоматики. Однако высокий для жизни риск данной процедуры, трудности подбора донора, посттрансплантационные осложнения создают существенные проблемы в использовании метода. Предполагается более перспективным применение других стволовых клеток (например, мезенхимальных) или сочетание указанной процедуры с другими методами лечения, в первую очередь с ферментозамещающей терапией.

Энерготропная терапия митохондриальных болезней

Лечение митохондриальных болезней заслуживает особого рассмотрения в связи с тяжестью и большим разнообразием этой патологии. Основу лечения составляет медикаментозная терапия. Большинство специалистов международного Общества митохондриальной медицины (Mitochondrial Medical Society) сходятся во мнении о неэффективности монотерапии каким-либо препаратом и предлагают использовать лекарственный комплекс — «митохондриальный

коктейль». В составе комплекса наиболее часто назначают убидекаренон (коэнзим Q_{10} , убихинол) в дозе 2–8 мг/кг в сутки в сочетании с левокарнитином 10–50 мг/кг в сутки, рибофлавином 50–200 мг/сут, липоевой кислотой 50–200 мг/сут [18, 19]. Однако сведения о благоприятном влиянии такого лечения противоречивы, что, по-видимому, связано с клинико-генетическими различиями групп пациентов, получавших терапию. Как показал проведенный нами длительный (2 года) катамнез, при назначении комплекса препаратов — коэнзим Q_{10} , левокарнитин, никотинамид, рибофлавин, цитохром С — у 40% (у 23 из 57) больных с митохондриальными энцефаломиопатиями была получена положительная динамика в виде улучшения состояния и самочувствия, купирования отдельных проявлений (судорог, рвоты и др.). У 24 (42%) детей определялась стабилизация состояния, без нарастания симптоматики. В то же время у 10 больных (8 — с энцефаломиопатией Ли, 2 — с синдромом Кернса–Сейра) после небольшого временного улучшения наблюдалось прогрессирование заболевания.

Среди других лекарственных средств следует обратить внимание на аминокислоты — L-аргинин и L-цитруллин, применяемые при синдроме MELAS*. Лучшее изучено действие аргинина. Эта аминокислота стимулирует продукцию оксида азота, дефицит которого доказан у пациентов. Оксид азота способствует вазодилатации, улучшению кровоснабжения ткани головного мозга и предупреждению характерных для заболевания ишемических инсультов. Прием аргинина (150–300 мг/кг в сутки) положительно влияет на клиническую симптоматику: ведет к нивелированию мышечной слабости, лактат-ацидоза, снижению частоты и тяжести инсультов. Внутривенное введение препарата в остром периоде инсульта или при развитии эпилептического статуса значительно улучшает прогноз [18–20].

Кроме медикаментозной терапии, используются физические методы и способы нутритивной коррекции. Положительный эффект могут давать физические упражнения, направленные на тренировку выносливости и адаптацию к нагрузкам. Однако эффективность и безопасность этих методов достоверно не изучены.

Рассматриваются варианты диетического лечения с уменьшением квоты углеводов в рационе. Больным с нарушенной толерантностью к углеводам рекомендуется снизить потребление этих нутриентов. Более резкое ограничение в рационе углеводов и обеспечение калорийности питания на 90% за счет липидов (кетогенная диета) предложено использовать у пациентов с эпилепсией, особенно при дефиците пируватдегидрогеназного комплекса (гены *PDHA1*, *PDHB*, *DLAT*). Положительный ответ был получен у половины пациентов [21].

* Митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные состояния.

В связи с гетерогенностью патологии и редкостью отдельных форм митохондриальных энцефаломиопатий трудно сформировать однородные группы пациентов для анализа эффективности и безопасности терапии. Безусловно, не может быть единого подхода к лечению нескольких десятков клинико-генетических форм митохондриальных заболеваний, различающихся по первичному дефекту и звеньям патогенеза. Требуется разработка патогенетически обоснованных, дифференцированных способов эффективной терапии этих заболеваний.

Перспективные методы лечения, возможности генной терапии

В последние годы научные изыскания в области лечения наследственной патологии интенсивно продвигаются в нескольких направлениях. Ведутся исследования новых средств лечения митохондриальных болезней, в их числе: мощный антиоксидант α -токоотриенон; элампипретид, зоной влияния которого является внутренняя митохондриальная мембрана; группа сиртуинов, регулирующих состояние комплекса I дыхательной цепи, и ряд других средств.

Неуклонно пополняется список заболеваний, для терапии которых созданы ферментозамещающие препараты; для повышения эффективности их действия рассматривается возможность введения непосредственно в ЦНС. Например, для лечения нейронального цереоидного липофусциноза 2-го типа (ген *TPP1*) разработана церлипоназа альфа (генно-инженерный препарат трипептидилпептидазы-1, в настоящее время не имеет регистрации в РФ), которую вводят интравентрикулярно.

Высказаны предположения об эффективности использования нейрональных стволовых клеток в лечении мукополисахаридозов с тяжелым поражением ЦНС. Нейрональные стволовые клетки могут дифференцироваться в различные клетки нервной системы, они активно делятся, способны к миграции, являются мультипотентными. В эти клетки возможно введение генов, что позволяет добиться повышенной экспрессии лизосомных ферментов. Получены первые благоприятные экспериментальные результаты лечения мышей с мукополисахаридозом VII типа, обусловленным недостаточностью лизосомного фермента β -глюкуронидазы. В нейрональные стволовые клетки была встроена конструкция для поддержания высокой экспрессии фермента. После пересадки в желудочки мозга мышей клетки быстро мигрировали в ткань мозга больных животных и произвели большое количество недостающего фермента, что привело к значительному уменьшению содержания накопившегося субстрата в лизосомах нейронов [22].

К новым методам генной терапии относится использование антисмысловых (antisense) олигонуклеотидов — синтетических соединений, способных влиять на экспрессию выбранных генов. Примером

служит нурсисен (не зарегистрирован в РФ), предложенный для лечения спинальной мышечной атрофии I типа. Препарат вводится интратекально, положительно влияет на динамику болезни, рассматривается вопрос о возможности назначения пресимптоматического лечения [23].

Другой перспективный способ терапии ряда наследственных заболеваний основан на принципе «считывания через стоп-кодон». Он демонстрирует эффективность у больных, имеющих нонсенс-мутации. Так, препарат трансларна обеспечивает «игнорирование» стоп-кодона, считывание генетической информации и образование достаточно функционального белка взамен неполноценного, который синтезируется в рибосомах пациентов вследствие генетически детерминированного обрыва трансляции. Препарат проходит клинические испытания у больных с нонсенс-мутациями при миодистрофии Дюшенна, муковисцидозе, мукополисахаридозе I типа.

Фармакологические шапероны представляют новый вид терапии тех форм наследственных болезней, при которых нарушается доставка белка в клеточные органеллы или страдает конформация (фолдинг) белка, что ведет к его преждевременному разрушению. Такие состояния обусловлены, как правило, миссенс-мутациями и небольшими делециями без сдвига рамки считывания, которые не затрагивают функционально значимые домены белка. Примером подобных заболеваний служат отдельные генетические варианты муковисцидоза, болезни Гоше, Фабри, GM₁-ганглиозидоза. Установлено, что некоторые соединения могут служить стабилизаторами синтезируемого дефектного белка, способствуя образованию более устойчивой конформации и успешной транспортировке в органеллы. Для лечения больных муковисцидозом, несущих наиболее частую мутацию Phe508del и некоторые другие мутации гена *CFTR*, предложено использовать фармакологические шапероны — ивакафтор, лумакафтор (не имеют регистрации в РФ). Показано, что их назначение помогает восстановить работу дефектного белка — трансмембранного регулятора проводимости; у больных достоверно улучшается состояние дыхательной системы, нутритивный статус [24].

Одним из перспективных методов лечения наследственных болезней считается генотерапия путем использования вирусных векторов или других методов переноса генов для доставки нормальной кДНК в клетки пробанда. Экспрессия кДНК позволяет восполнять синтез дефектного белка. Наиболее зна-

чительные успехи при генотерапии с применением вирусных векторов были получены на экспериментальных моделях заболеваний, в том числе мукополисахаридоза VII типа, нейропатии Лебера. Однако эти методы еще не внедрены в клиническую практику [25].

В последние годы интенсивно разрабатывается новый метод генной терапии путем геномного редактирования с применением специфических нуклеаз CRISPR/Cas9. Метод предусматривает использование клеток пациента, их геномное редактирование *in vitro* и трансплантацию в больной организм. Метод геномного редактирования продемонстрировал свою эффективность в эксперименте на животных с тирозинемией I типа, недостаточностью орнитинтранскарбамилазы, мышечной дистрофией Дюшенна. Этот перспективный способ лечения наследственных заболеваний еще не вышел на уровень клинических исследований. Обсуждаются надежные пути возвращения отредактированных клеток пациенту [26].

Заключение

Развитие медицинской генетики способствует большим успехам в терапии генетически детерминированных заболеваний, подавляющее большинство которых является орфанными. Неуклонно расширяется спектр наследственных болезней, доступных патогенетическому лечению, создаются новые высококачественные продукты специализированного питания, предлагаются современные высокотехнологичные препараты и методы, в том числе разработанные с позиции персонализированной медицины и учитывающие генетические особенности пациента. Внедрение этих разработок в практическое здравоохранение дает основание врачам изменить свой пессимистический взгляд на перспективы лечения орфанных болезней.

Повышению эффективности медицинской помощи детям с наследственной патологией, безусловно, будет способствовать раннее установление диагноза, до формирования необратимого поражения нервной системы и внутренних органов. Большие надежды возлагаются на улучшение доступа высокотехнологичных медикаментозных средств непосредственно к пораженным тканям, в первую очередь ЦНС, а также на совершенствование способов клеточной и генной терапии. Ждут своего решения вопросы финансового обеспечения патогенетического лечения детей с наследственными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Врожденные и наследственные заболевания. Руководство по педиатрии. Под ред. П.В. Новикова. М: Издательский дом «Династия» 2007; 338–349. [Congenital and hereditary diseases. Guide to Pediatrics. P.V. Novikov (ed.). Moscow: Publishing House «Dinastija», 2007; 338–349. (in Russ)]
2. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Гинтер Е.К. Наследственные болезни. Национальное руководство. Гэотар-Медиа 2013; 936. [Bochkov N.P., Puzyrev V.P., Ginter E.K. Hereditary diseases. National leaders. Gehotar-Media, 2013; 936. (in Russ)]

3. Фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидробиоптерина у детей. Клинические рекомендации. 2017; https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/fenilketonuriya-i-narusheniya-obmena-tetragidrobiopterina-u-detej_13943/. Ссылка активна на 23.02.2018 [Phenylketonuria and disturbances of a tetrahydrobiopterine metabolism in children. Clinical recommendations. 2017; https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/fenilketonuriya-i-narusheniya-obmena-tetragidrobiopterina-u-detej_13943/. The link is active on 23.02.2018 (in Russ)]
4. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2018 год. 2018; <http://static.government.ru/media/files/kljOIg1Drs3yt0ETH4bSjLdabgrvA1E.pdf>. Ссылка активна на 23.02.2018 [The list of specialized products of clinical nutrition for disabled children for 2018. 2018; <http://static.government.ru/media/files/kljOIg1Drs3yt0ETH4bSjLdabgrvA1E.pdf>. The link is active on 23.02.2018 (in Russ)]
5. Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Никитина Н.В., Тиунова Е.Ю., Захарова Е.Ю., Акоев Ю.С., Журкова Н.В., Кондакова О.Б. Лейциноз (болезнь кленового сиропа мочи). Вопросы детской диетологии 2010; 8 (1): 60–65. [Bushueva T.V., Borovik T.Eh., Nikitina N.V., Tiunova E.Yu., Zakharova E.Yu., Akoev Yu.S., Zhurkova N.V., Kondakova O.B. Leucinos (maple syrup urine disease). Voprosy detskoy dietologii 2010; 8 (1): 60–65. (in Russ)]
6. Baumgartner M.R., Hörster F., Dionisi-Vici C., Haliloglu G., Karall D., Chapman K.A., Huemer M. et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 130. DOI: 10.1186/s13023-014-0130-8
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Вишнева Е.А., Глоба О.В., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Звонкова Н.Г., Кузенкова Л.М., Куцев С.И., Михайлова С.В., Николаева Е.А. и др. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации. Педиатр фармакол 2017; 14 (4): 258–271. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/pf.v14i4.1757> [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.Eh., Bushueva T.V., Vishnyova E.A., Globa O.V., Zhurkova N.V., Zakharova E.Yu., Zvonkova N.G., Kuzenkova L.M., Kutsev S.I., Mikhailova S.V., Nikolaeva E.A. et al. Methylmalonic aciduria in children: clinical recommendations. Pediatr farmakol 2017; 14 (4): 258–271. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/pf.v14i4.1757> (in Russ)]
8. Дегтярева А.В., Никитина И.В., Орловская И.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В., Ионов О.В. и др. Дефицит ацилкоэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводородной цепью. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59(4): 41–47. Degtyareva A.V., Nikitina I.V., Orlovskaya I.V., Zakharova E.Yu., Bajdakova G.V., Ionov O.V. et al. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(4): 41–47. (in Russ)]
9. Николаева Е.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И., Комарова О.Н., Новиков П.В. Диагностика и лечение биоптерин-дефицитной гиперфенилаланиемии. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60(2): 61–71. [Nikolaeva E.A., Yablonskaya M.I., Kharabadze M.N., Davydova Yu.I., Komarova O.N., Novikov P.V. Biopterine-deficient hyperphenylalaninemia: diagnosis and treatment. Ros vestn perinatol i pediatri (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(2): 61–71. (in Russ)]
10. Николаева Е.А., Харабадзе М.Н., Золкина И.В., Сухоруков В.С., Новиков П.В. Недостаточность карнитина у детей с наследственными болезнями обмена веществ и митохондриальными заболеваниями: особенности патогенеза и эффективность лечения. Педиатрия 2013; 3: 42–49. [Nikolaeva E.A., Kharabadze M.N., Zolkina I.V., Sukhorukov V.S., Novikov P.V. Carnitine insufficiency in children with inborn errors of metabolism and mitochondrial diseases: characteristic of pathogenesis and treatment efficacy. Peditria. Journal named after G.N. Speransky 2013; 3: 42–49. (in Russ)]
11. Николаева Е.А., Леонтьева И.В., Калачанова Е.П., Золкина И.В. Задержка физического развития и кардиомиопатия у ребенка с первичным системным дефицитом карнитина. Трудный пациент 2012; 2–3: 50–54. [Nikolaeva E.A., Leont'eva I.V., Kalachanova E.P., Zolkina I.V. Delay in physical development and cardiomyopathy in a child with a primary systemic carnitine deficiency. Trudnyj patsient 2012; 2–3: 50–54. (in Russ)]
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона–Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). М 2015; 61. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson–Konovalov's disease (hepatolenticular degeneration). Moscow 2015; 61. (in Russ)]
13. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281: 249–254.
14. Butters T.D., Dwek R.A., Platt F.M. New therapeutics for the treatment of glycosphingolipid lysosomal storage diseases: therapy and pathogenesis. Neuropathol Appl Neurobiol 2002; 28: 343–357.
15. Ключников С.А., Михайлова С.В., Дегтярева А.В., Куцев С.И., Захарова Е.Ю., Новиков П.В., Семьякина А.Н., Воинова В.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Нимана–Пика типа С. Медицинская генетика 2015; 14(7): 37–51. [Klyushnikov S.A., Mikhailova S.V., Degtyareva A.V., Kutsev S.I., Zakharova E.Yu., Novikov P.V., Semyachkina A.N., Voinova V.Yu. et al. Clinical recommendations about diagnostics and treatment of a disease of Niman Peak type C. Meditsinskaya genetika (Medical Genetics) 2015; 14(7): 37–51. (in Russ)]
16. Weisstein J.S., Delgado E., Steinbach L.S., Hart K., Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. J Pediatr Orthop 2004; 24(1): 97–101.
17. Staba S.L., Escolar M.L., Poe M., Kim Y., Martin P.L., Szabolcs P. et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. N Engl J Med 2004; 350: 1960–1969. DOI: 10.1056/NEJMoa032613
18. Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R., Anselm I. et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med 2015; 17(9): 689–701. DOI: 10.1038/gim.2014.177
19. Camp K.M., Krotoski D., Parisi M.A., Gwinn K.A., Cohen B.H., Cox C.S., Enns G.M. et al. Nutritional Interventions in Primary Mitochondrial Disorders: Developing an Evidence Base. Mol Genet Metab 2016; 119(3): 187–206. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.09.002
20. El-Hattab A.W., Almannai M., Scaglia F. Arginine and citrulline for the treatment of MELAS syndrome. J Inborn Errors Metab Screen 2017; 5. DOI: 10.1177/2326409817697399
21. DeBrosse S.D., Okajima K., Zhang S., Nakouzi G., Schmotzer C.L., Lusk-Kopp M., Frohnafel M.B. et al. Spectrum of neurological and survival outcomes in pyruvate dehydrogenase complex (PDC) deficiency: lack of correlation with genotype. Mol Genet Metab 2012; 107: 394–402. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.09.001
22. Meng X.L., Shen J.S., Ohashi T., Maeda H., Kim S.U., Eto Y. Brain transplantation of genetically engineered human neural stem cells transduced with beta-glucuronidase globally corrects lysosomal storage and brain lesions in mucopolysaccharidosis VII mice. J Neurosci Res 2003; 74(2): 266–277.

23. Tabet R., El Bitar S., Zaidan J., Dabaghian G. Spinal Muscular Atrophy: The Treatment Approved. Cureus 2017; 9(9): e1644. DOI: 10.7759/cureus.1644
24. Boyle M.P., Bell S.C., Konstan M.W., McColley S.A., Rowe S.M., Rietschel E., Huang X. et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2014; 2(7): 527–538. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70132-8
25. Cabrera-Salazar M.A., Novelli E., Barranger J.A. Genetherapy for the lysosomal storage disorders. Curr Opin Mol Ther 2002; 4: 349–358.
26. Смирнихина С.А., Лавров А.В. Генная терапия наследственных заболеваний с использованием технологии CRISPR/Cas9 in vivo. Медицинская генетика 2016; 15(9): 3–11. [Smirnikhina S.A., Lavrov A.V. Gene therapy of hereditary diseases by CRISPR/Cas9 technology in vivo. Meditsinskaya genetika (Medical Genetics) 2016; 15(9): 3–11. (in Russ)]

Поступила 20.02.18

Received on 2018.02.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.