НОВОСТИ

Подлежит коррекции

Исследователи из детской больницы Филадельфии и Пенсильванского университета создали средство на основе редактирования генов CRISPR-Cas9, ввели его пациенту и получили положительный ответ на лечение. Эту технологию впервые использовали у человека в режиме *in vivo*. Учёные представили свою работу на заседании Американского общества генной и клеточной терапии (American society of gene and cell therapy, ASGCT), а также опубликовали результаты в журнале The New England journal of medicine в мае 2025 года[1].

CRISPR-Cas — часть иммунной защиты некоторых видов бактерий, с помощью которой они самостоятельно редактируют собственный геном. Механизм был обнаружен в 1987 году и расшифрован в 2007-м[2]. Работы по модификации наследственного материала человека с помощью CRISPR-Cas9* были начаты в 2016 году[3], а первые клинические исследования по терапии гемоглобинопатий относятся к 2018-му[4].

Главное отличие предшествующих исследований состояло в том, что исправление генома выполняли только *ex vivo* — гемопоэтические стволовые клетки извлекали из организма, редактировали ДНК и вводили обратно. Первым в мире человеком, которому терапия помогла в режиме *in vivo*, стал младенец с диагностированным вскоре после рождения редким и потенциально смертельным состоянием — дефицитом фермента карбамоилфосфатсинтетазы-1 (КФС-1).

[Уже после первой процедуры в течение 7 нед ребёнку вдвое уменьшили дозу азотснижающих препаратов и нарастили долю белка в программе питания.]

Частота этого заболевания: один случай на 0,05–1,5 млн. Дефицит вырабатываемой в гепатоцитах КФС-1 вызывает накопление в организме аммиака — токсичного продукта белкового обмена. Для таких пациентов характерны тяжёлые неврологические нарушения, энцефалопатия и поражение печени, сопровождающиеся рвотой, плохим аппетитом, потерей сознания, судорогами с быстрым клиническим ухудшением и высокой летальностью[5].

Пациент с дефицитом КФС-1 нуждается в сокращении поступления аминокислот с пищей и назначении аргинина, бензоата, фенилацетата или фенилбутирата натрия, L-цитруллина и карнитина. Помимо всего необходим также регулярный плазмаферез для удаления аммиака. Единственный имевшийся до сих пор способ коррекции генетического дефекта, приближающий к излечению, — трансплантация печени[6]. Однако дети часто не доживают до пересадки.

Учёные из Филадельфии получили одобрение законодательных органов на генетическое лечение и разработали средство индивидуальной терапии. Для доставки «редактирующей системы» в клетки печени они использовали липидные наночастицы. Специалисты провели две инфузии препарата в возрасте 7 и 8 мес (второе введение — в увеличенной дозировке).

Уже после первой процедуры в течение 7 нед вдвое уменьшили дозу азотснижающих препаратов, при этом в программе питания ребёнка удалось нарастить долю белка. До настоящего времени исследователи не отметили каких-либо побочных эффектов и осложнений, даже несмотря на перенесённую пациентом вирусную инфекцию. Пока рано говорить о несомненном успехе, но результат внушает надежду на дальнейшие перспективы генной инженерии.

* существует несколько Cas-белков, наиболее изучен Cas9 (РНК-зависимая ДНК-эндонуклеаза).

Что лучше?

В мае 2025 года в журнале Nature опубликованы итоги когортного сравнительного анализа использования длинных и коротких венозных катетеров (ДВК и КВК соответственно), применяемых с целью обеспечения периферического сосудистого доступа у новорождённых. Масштаб исследования потрясает — авторы построили работу на данных 34 420 пациентов[7], находящихся на лечении с 2019 по 2022 год.

Учёные ретроспективно изучили электронные карты доношенных и недоношенных детей в отделении интенсивной терапии новорождённых на базе учреждения III уровня в Катаре. В этой больнице ежегодно проходит более 18 тыс. родов, преимущественно высокой группы риска. Сведения об установке катетеров заполняют медицинские сёстры, указывая тип устройства, сроки использования, результаты и осложнения — в рамках своей сестринской работы. Как отмечают авторы, именно этот отработанный механизм внесения данных обеспечил исследователей большим пулом необходимой информации. Суммарно за проанализированный временной интервал было установлено 34 464 катетера — 32 885 КВК и 1579 ДВК.

Сосудистый доступ — чрезвычайно востребованная манипуляция в неонатальной интенсивной терапии. Однако у новорождённых из-за хрупкости вен, их малого диаметра, риска серьёзных осложнений остаются актуальными вопросы, связанные с оптимизацией процедуры. Перед врачом всегда стоит необходимость выбора типа устройства, способа введения и допустимой продолжительности использования в зависимости от целей лечения.

Сосудистый доступ подразделяют на центральный и периферический. Недостатки первого — использование магистральных сосудов, сложность установки, особенности ухода, некоторые специфические осложнения. К преимуществам относят достаточно длительное время эксплуатации. Периферические КВК относительно просты для введения и дёшевы, однако часто выходят из строя ещё до окончания лечения из-за разных причин (экстравазации, окклюзии и случайного удаления), что требует повторной катетеризации[8,9].

[Короткие периферические венозные катетеры просты для введения и дёшевы, однако часто выходят из строя ещё до окончания лечебных процедур, что требует повторной катетеризации.]

© P_Wei / Коллекция/iStock

В середине прошлого века появились периферические ДВК, которые также называют срединными (midline catheter, «мидлайны»). С 1992 года их начали использовать в неонатальной практике. Такие катетеры вводят через периферическую вену в области предплечья или нижней конечности, а их кончик располагается в районе подмышечной впадины или паха.

Как правило, эти устройства находятся в сосуде дольше, чем КВК (по разным данным, до 14 дней). И в ряде клинических ситуаций могут быть лучшим решением для обеспечения сосудистого доступа*. Кроме того, при отсутствии сложностей при введении, трудностей при продвижении по сосуду и промывании, а также при наличии убедительного обратного тока крови — рентгенологический контроль положения ДВК не нужен[10].

До настоящего момента лишь в нескольких исследованиях проводили сравнительную оценку КВК и ДВК между собой. Однако выборки при этом были небольшими: не превышали несколько сотен пациентов[11,12]. Именно поэтому результаты недавней работы в Катаре представляют большой клинический интерес.

Согласно итогам анализа, ДВК имели более продолжительное время нахождения в сосуде (48 ч 27 мин ± 39 ч 08 мин против 34 ч 01 мин ± 33 ч 31 мин, $p<0{,}001$) и низкую в сравнении с КВК вероятность случайного удаления (0,3 против 2,6%, $p<0{,}001$). Однако по прошествии некоторого времени при эксплуатации ДВК были выше показатели флебита (16,1, тогда как при КВК 6,6%), а также периферической венозной инфильтрации и экстравазации (40, при КВК 29,9%), включая тяжёлую. В частности, такой вариант отмечали втрое чаще в случае использования ДВК, а не КВК (8,5 против 2,8%, $p<0{,}001$).

* Этот вариант катетеров не используют для введения вазопрессоров, инфузий гидрокарбоната натрия, концентрированных растворов декстрозы (более 12,5%), хлорида натрия (более 3%) и других жидкостей осмолярностью свыше 900 мОсм/л, а также в случае химиотерапии.

Важно отметить: установленные ДВК были двух диаметров — 0,67 и 0,33 мм по внешнему сечению. При детальном анализе оказалось, что наличие тяжёлых осложнений более характерно для первых из них, а время нахождения в вене таких устройств укорочено (44 ч 55 мин ± 37 ч 50 мин против 50 ч 03 мин ± 39 ч 37 мин соответственно, $p<0{,}001$). Как отмечают авторы, такую неблагоприятную тенденцию можно объяснить неоптимальным соотношением диаметров ДВК и сосудов у некоторых пациентов.

Результаты новой работы подтверждают: ДВК действительно обеспечивают более продолжительный вариант периферического сосудистого доступа у новорождённых по сравнению с КВК. Однако налицо и существенное преобладание неблагоприятных последствий. Именно поэтому установка катетеров такого типа должна сопровождаться стратегиями по предотвращению указанных осложнений.

Необходимо тщательно соотносить все факторы: состав растворов для инфузий, продолжительность предполагаемой терапии, особенности конструкции катетеров, а также диаметр вен у конкретного пациента и локацию ДВК. В будущем дизайн когортных исследований следует спланировать таким образом, чтобы можно было оценить осложнения (в том числе инфекционного характера) в режиме реального времени.

Капли в нос при инсульте

Авторы первого клинического исследования в Нидерландах продемонстрировали обнадёживающие данные терапии перинатального артериального ишемического инсульта (ПАИИ) у новорождённых. После лечения мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) не было обнаружено выраженных отклонений в моторном развитии, а также ни одного связанного с лечением серьёзного неблагоприятного события в течение 2 лет[13].

Исследование PASSIoN (Perinatal arterial stroke treated with stromal cells intranasally) стартовало в 2020 году: 10 новорождённым с гестационным возрастом 36 нед и более интраназально ввели стволовые клетки, полученные из костного мозга. Терапию МСК выполнили в первые 7 дней после клинико-инструментальной диагностики ПАИИ:

- у пациентов отмечали дыхательные нарушения и судороги;
- по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявили преимущественно одностороннюю перивентрикулярную лейкомаляцию в области средней мозговой артерии с разной степенью вовлечения коры, белого вещества, корково-подкорковых путей и базальных ганглиев.

Интраназально введённая доза составила 50 млн МСК (средний объём раствора — 656 мкл). Терапию новорождённые перенести хорошо, только у одного пациента зафиксировали кратковременное повышение температуры тела до 38 °C, лихорадка купировалась самостоятельно. В течение последующего наблюдения авторы не отметили других неблагоприятных событий[14].

За 2 года наблюдения детский церебральный паралич развился у двух пациентов, однако при этом выраженной задержки моторных навыков нет. У всех детей также отметили хорошие показатели когнитивного развития, речи и поведения. Эпилепсии или дефектов полей зрения не зарегистрировали. По сравнению с контрольной группой* у участников PASSIoN была менее выражена асимметрия задних отделов ствола головного мозга по данным МРТ, проведённой через 3 мес, и лучше показатели двигательного развития в возрасте 2 лет.

> [По сравнению с контрольной группой у участников PASSIoN была менее выражена асимметрия задних отделов ствола головного мозга и лучше показатели двигательного развития в возрасте 2 лет.]

Изучение МСК-терапии на животных моделях началось в 2010-х годах. В систематическом обзоре, в который вошли 58 исследований, отмечено значительное улучшение когнитивных и/или сенсомоторных функций, а также уменьшение повреждения головного мозга. Было показано, что МСК мигрируют к очагу посредством хемотаксиса, где защищают ткани от ишемии[15]. Метаанализ ещё 55 доклинических работ продемонстрировал, что МСК ослабляли апоптоз и нейровоспаление, одновременно увеличивая количество нейронов и олигодендроцитов[16].

Пока остаётся много вопросов в отношении оптимальных источников стволовых клеток, сроков и путей введения. МСК можно выделять из плаценты, костного мозга и некоторых других тканей (включая кровь из пуповины). В большинстве исследований изучали внутрисосудистое введение, были также описаны внутрибрюшинные и интратекальные способы[17]. До настоящего времени интраназальное введение использовали только в экспериментах с животными. Установлено, что этот путь помогает обходить гематоэнцефалический барьер[18].

Что касается терапии у детей, то в целом число научных работ по назначению стволовых клеток у новорождённых в последнее время экспоненциально растёт[19]. В частности, в 2023 году появились результаты I фазы исследования у шести младенцев с неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией, подтвердившие безопасность внутривенного введения аллогенных МСК, полученных из пуповинной крови[20].

PASSIoN — важный шаг в терапии именно ПАИИ, и интерес здесь представляет неинвазивный путь введения. Однако, несмотря на первые успехи, необходимы многоцентровые исследования для уточнения оптимальных доз и источников МСК, а также для изучения долгосрочных эффектов на бóльших выборках. SP

* Характеристики МРТ и клинические исходы сравнивали с ретроспективными данными 39 пациентов, которые соответствовали критериям включения в исследование PASSIoN, но не получали МСК.

Литература и источники

1. Musunuru K., Grandinette S.A., Wang X. et al. Patient-specific in vivo gene editing to treat a rare genetic disease // N. Engl. J. Med. 2025. Vol. 392. №22. P. 2235–2243. [PMID: 40373211]
2. Barrangou R., Fremaux C., Deveau H. et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes // Science. 2007. Vol. 315. №5819. P. 1709–1712. [PMID: 17379808]
3. Cyranoski D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time // Nature. 2016. Vol. 539. №7630. P. 479. [PMID: 27882996]
4. Laurent M., Geoffroy M., Pavani G., Guiraud S. CRISPR-based gene therapies: from preclinical to clinical treatments // Cells. 2024. Vol. 13. №10. P. 800. [PMID: 38786024]
5. Dong H., Sang T., Ma X. et al. Clinical features and CPS1 variants in Chinese patients with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency // BMC Pediatr. 2024. Vol. 24. №1. P. 539. [PMID: 39174957]
6. Kido J., Matsumoto S., Häberle J. et al. Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan // J. Inherit. Metab. Dis. 2021. Vol. 44. №6. P. 1311–1322. [PMID: 34232532]
7. Van Rens M.F.P.T., Hugill K., Van der Lee R. et al. Short versus long peripheral intravenous catheters in neonates: A retrospective cohort study // Sci. Rep. 2025. Vol. 15. №1. P. 15373. [PMID: 40316560]
8. Indarwati F., Mathew S., Munday J., Keogh S. Incidence of peripheral intravenous catheter failure and complications in paediatric patients: Systematic review and meta-analysis // Int. J. Nurs. Stud. 2020. Vol. 102. P. 103488. [PMID: 31862530]
9. Van Rens M.F.P.T., Hugill K., Mahmah M.A. et al. Evaluation of unmodifiable and potentially modifiable factors affecting peripheral intravenous device-related complications in neonates: A retrospective observational study // BMJ Open. 2021. Vol. 11. №9. P. e047788. [PMID: 34497079]
10. Chenoweth K.B., Guo J.W., Chan B. The extended dwell peripheral intravenous catheter is an alternative method of NICU intravenous access // Adv. Neonatal Care. 2018. Vol. 18. №4. P. 295–301. [PMID: 29847401]
11. Tsunozaki K., Suenaga H., Aoki M., Hamaguchi Y. Comparison of dwell time and complications between peripheral venous catheters and midline catheters in infants weighing ⩾ 1500 g at birth // Pediatr. Int. 2023. Vol. 65. №1. P. e15611. [PMID: 37658629]
12. Sánchez García A.T., Lozano González J., Canals Candela F.J. Evaluation of vascular accesses in the neonatal intensive care unit. Is the midline catheter a useful long-term alternative? // Med. Intensiva (Engl. Ed.). 2024. Vol. 48. №12. P. e23–e29. [PMID: 38937197]
13. Wagenaar N., Baak L.M., Van der Aa N.E. et al. Perinatal arterial stroke treated with stromal cells intranasally: 2-year safety and neurodevelopment // Stroke. 2025. Vol. 56. №9. P. 2410–2418. [PMID: 40654084]
14. Baak L.M., Wagenaar N., Van der Aa N.E. et al. Feasibility and safety of intranasally administered mesenchymal stromal cells after perinatal arterial ischaemic stroke in the Netherlands (PASSIoN): A first-in-human, open-label intervention study // Lancet Neurol. 2022. Vol. 21. №6. P. 528–536. [PMID: 35568047]
15. Serrenho I., Rosado M., Dinis A. et al. Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review of preclinical studies // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. №6. P. 3142. [PMID: 33808671]
16. Nguyen T., Purcell E., Smith M.J. et al. Umbilical cord blood-derived cell therapy for perinatal brain injury: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24. №5. P. 4351. [PMID: 36901781]
17. Amanat M., Majmaa A., Zarrabi M. et al. Clinical and imaging outcomes after intrathecal injection of umbilical cord tissue mesenchymal stem cells in cerebral palsy: A randomized double-blind sham-controlled clinical trial // Stem Cell Res Ther. 2021. Vol. 12. №1. P. 439. [PMID: 34362453]
18. Liu X., Jia X. Stem cell therapy for ischemic brain injury: early intranasal delivery after cardiac arrest // Transl. Stroke Res. 2024. Vol. 15. №3. P. 495–497. [PMID: 37016141]
19. Xiao Q.X., Geng M.J., Sun Y.F. et al. Stem cell therapy in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and cerebral palsy: A bibliometric analysis and new strategy // Mol. Neurobiol. 2024. Vol. 61. №7. P. 4538–4564. [PMID: 38102517]
20. Cotten C.M., Fisher K., Malcolm W. et al. A pilot phase I trial of allogeneic umbilical cord tissue-derived mesenchymal stromal cells in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // Stem Cells Transl. Med. 2023. Vol. 12. №6. P. 355–364. [PMID: 37285522]