

Н.А.Дидковский, М.А.Жарова

Наследственные факторы при болезнях органов дыхания

ФГУ "НИИ физико-химической медицины Росздрава"

N.A.Didkovsky, M.A.Zharova

Hereditary factors in respiratory pathology

Наследственность — это свойство организмов повторять в ряду поколений сходные признаки и свойства.

Завершившийся недавно Международный проект "Геном человека" ответил на вопросы о количестве генов и об устройстве генома человека в целом, однако до полного понимания механизмов реализации наследственной информации и биологических функций продуктов отдельных генов еще далеко. В настоящее время известно > 5 000 наследственных заболеваний [1, 2], из них > 1 000 — моногенные, т. е. заболевания, связанные с нарушениями в одном конкретном гене. Считается, что около 5 % новорожденных, появляясь на свет, несут с собой моногенное заболевание. И все же большинство распространенных наследственных болезней человека относится к так называемым мультифакторным заболеваниям (МФЗ), которые развиваются при одновременном воздействии повреждающих факторов внешней среды и нарушений в нескольких генах [3]. Концепция наследственного предрасположения была сформулирована в 1965 г. D.S.Falconer [4]. Согласно этой концепции, предрасположенность к той или иной болезни обусловлена сочетанием в генотипе индивида определенных аллельных вариантов генов, формирующих неблагоприятный наследственный фон, который реализуется при взаимодействии с экзогенными факторами риска заболевания. В настоящее время благодаря успехам молекулярной генетики появилась возможность определить хромосомную локализацию и полиморфизм конкретных генов, ответственных за формирование предрасположенности к тем или иным МФЗ у отдельного пациента.

Как известно, МФЗ характеризуются клиническим полиморфизмом симптоматики. При этом в популяции имеется определенное число клинически здоровых лиц с подпороговым уровнем нарушений [5]. Патогенные мутации в этих генах не всегда приводят к заболеванию, но риск его развития повышен. МФЗ отличаются от моногенных заболеваний тем, что связь между генетическими особенностями и вероятностью развития патологии для них гораздо сложнее. В разных популяциях болезнь может вызываться своеобразной комбинацией генетических и средовых факторов. Проявление генетических факторов во многом зависит от условий среды и об-

раза жизни человека. Таким образом, для понимания наследственных основ МФЗ необходимо установить, какое именно "неблагоприятное" сочетание полиморфных вариантов генов предрасположенности приводит к высокой вероятности развития патологии. В настоящее время благодаря информационному прорыву в генетике в целом не оставляет сомнений тот факт, что врожденные аномалии и наследственные заболевания легких встречаются значительно чаще, чем это предполагалось ранее.

Бронхиальная астма

Одним из широко распространенных мультифакторных заболеваний является бронхиальная астма (БА). Еще в XIX в. рассматривалось влияние наследственности в случаях "семейной" БА и родственных аллергических заболеваний (аллергического ринита, экземы). Сегодня достоверно показано, что частота астмы у родственников пробандов существенно выше, чем у родственников здоровых лиц [6]. Также отмечается, что по сравнению с потомками здоровых лиц риск развития БА у детей выше, если один или оба родителя имеют это заболевание. Таким образом, важность семейного анамнеза в развитии БА была неоднократно показана, однако для доказательства роли наследственности этого было недостаточно, т. к. развитие заболевания было возможно объяснить общностью внешних провоцирующих агентов в семье (особенностями питания, проживания и т. д.). И лишь близнецовые исследования, предпринятые для разделения генетической составляющей, факторов влияния внешней среды и оценки их относительного вклада в этиологию и патогенез БА, подтвердили, что заболевание имеет генетическую основу [5].

Многочисленные исследования типов наследования БА дали весьма противоречивые результаты [5, 7], что обусловлено выраженной генетической гетерогенностью, лежащей в основе выраженного клинического полиморфизма заболевания. По мнению P.J.Barnes, одним из подходов к решению этой проблемы является анализ не комплексного фенотипа в целом, а наиболее существенных признаков,

составляющих его. Для БА такими показателями в первую очередь являются атопия — предрасположенность к IgE-опосредованному ответу на антигены, и гиперреактивность бронхов (ГБ) на физико-химические воздействия. Установлено, что тип наследования атопии и ГБ полигенный, причем гены, участвующие в их контроле, различаются или перекрываются лишь частично. Предполагается наличие 3 групп генов, 1-я из которых обуславливает подверженность к атопии, 2-я — контролирует сократительную способность бронхов, а 3-я — ответственна за связь "атопия-ГБ" [5]. Пока остаются неясными их вклад в патогенез БА и особенности взаимодействия между собой и факторами внешней среды.

В настоящее время для поиска конкретных генов, играющих роль в патогенезе БА, используют методы позиционного и кандидатного картирования. Принцип кандидатного картирования основан на выборе из огромного спектра известных генов тех, продукты экспрессии которых вовлечены в развитие заболевания. Астма — это МФЗ со сложным патогенезом, поэтому число генов-кандидатов заболевания достаточно велико [1]. Метод кандидатного картирования позволяет работать только с уже известными генами. В случае применения позиционного картирования анализируется сцепление заболевания и любых маркеров с установленным хромосомным положением. Это дает возможность картировать гены болезней, для которых не известны не только гены-кандидаты, но даже механизм развития. На сегодняшний день с помощью позиционного картирования выявлены 8 хромосомных локусов БА: 5q31.1-33, 6p12-21.2, 11q12-13, 12q14-24.1, 13q12-22, 14q11-12, 16p12.1-11.2 и Xq28 / Yq12 [5, 8, 9]. С помощью "полногеномного" поиска генов (расширенного позиционного картирования) было показано, что количество, а также относительная важность генов и эффектов окружающей среды или генов-модификаторов в развитии БА варьируются в зависимости от этнического фона (межпопуляционной вариабельности).

Известно, что в патогенезе аллергической БА главную роль играет взаимодействие повышенного уровня антиген-специфичного IgE с рецептором FcεRI [5]. Полный рецептор FcεRI состоит из 4 субъединиц, однако только ген, кодирующий β-субъединицу, был признан кандидатным по следующим 2 причинам: 1) функция его белкового продукта заключается в значительном (до 7 раз) усилении проведения сигнала γ-цепями; 2) он локализован на хромосоме 11q13 вблизи маркера D11S97, проявившего тесное генетическое сцепление с гипотетическим локусом астмы / атопии, методом прямого секвенирования в FcεRI-β был выявлен ряд замен (Glu237Gly, Leu183Val, Leu181Ile), которые оказались ассоциированы с атопией [5]. Механизм ассоциаций полиморфных вариантов гена FcεRI-β с астмой пока не вполне ясен, но уже сейчас, видимо, можно констатировать, что этот ген является важной частью на-

следственной составляющей предрасположенности к атопической форме заболевания.

Была установлена существенная связь БА с полиморфизмом по транзиции С-703Т в промоторной области гена IL-5. Кроме того, обнаружено, что замена Ile50Val в рецепторе к IL-4 ассоциирована с атопией [5]. Интерлейкины (IL) играют существенную роль в контроле всех стадий развития и поддержания аллергических реакций и воспаления, поэтому анализ регуляции их активности имеет очень большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза БА. Как указывалось выше, было установлено сцепление БА с локусом 5q31-33 [10]. Интересен тот факт, что наиболее важные в развитии астмы гены IL (IL-4, -5, -9, -13) расположены тандемно, в одном кластере, на этой же хромосоме.

Известно, что β₂-адренергический рецептор (ADRB2) локализован на гладкомышечных клетках бронхов, нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах; стимуляция этого рецептора β₂-агонистами и циркулирующими катехоламинами приводит к дилатации дыхательных путей. ADRB2 играет важную роль в сократимости дыхательных путей, поэтому мутации кодирующего его гена могут вносить вклад в развитие астмы [10]. Важным также является тот факт, что ген ADRB2 расположен на хромосоме 5q31 вблизи кластера генов IL. Идентифицированы 9 полиморфизмов в кодирующей части гена ADRB2, из которых 4 приводят к аминокислотным заменам в белковой последовательности [10]. Несомненно, интересной для клиницистов является информация о быстрой потере чувствительности к β₂-агонистам пациентов, гомозиготных по Gly16 аллелю гена ADRB2 [5].

По данным некоторых авторов, число генов-кандидатов атопической БА составляет около 2 тыс. [11], в то время как изучено не более 50. Таким образом, несмотря на явные успехи в этой области, до полного понимания механизмов взаимодействия генетических и средовых факторов в детерминации астмы все еще далеко.

Муковисцидоз

Одним из наиболее распространенных из моногенных заболеваний является муковисцидоз (МВ), наследуемый по аутосомно-рецессивному типу. Нарушения в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР) приводят к продукции дефектного белка, функцией которого является обеспечение транспорта ионов хлора через апикальную часть мембраны эпителиальной клетки. Анионы хлора задерживаются в клетке, усиливают абсорбцию катионов натрия и воды, происходят дегидратация, и, как следствие, сгущение секретов, продуцируемых экзокринными железами. Поражаются те органы, в эпителиальных клетках которых может быть нарушена функция хлорных каналов. Это — верхние и нижние дыхательные пути, потовы-

водящие протоки, выводные протоки поджелудочной железы и слюнных желез, желчевыводящие пути, кишечник, семявыносящие протоки. Из-за блокады хлорных каналов не происходит реабсорбция ионов хлора и натрия в потовыводящих протоках, что приводит к значительному повышению концентрации этих ионов в поте. Исследование концентрации ионов хлора и натрия используется для диагностики МВ. Еще в старинных немецких сказаниях отмечалось, что, если при поцелуе ребенка ощущается соленый привкус, ребенок обречен. Однако лишь в 1938 г. патологоанатом *D. Andersen* впервые описала кистозный фиброз (*Cystic Fibrosis*) [12], а в 1946 г. *Farber* предложил для этого заболевания термин "муковисцидоз". По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно рождается 45 000–50 000 больных МВ, а число гетерозиготных носителей гена насчитывает многие десятки млн [13]. Средняя продолжительность жизни больного с МВ в России — 25 лет [13], в США — > 40 лет [14]. Частота заболеваемости МВ в разных популяциях существенно варьируется [15]. Муковисцидоз крайне редко встречается среди коренного населения Азии и Африки (< 1 : 100 000), а в Центральной Европе рождается 1 больной ребенок на 2 000 родов [29]. Согласно литературным данным, частота случаев МВ в России варьируется среди новорожденных от 1 : 3860 до 1 : 12 300 [13]. Ген муковисцидоза (МВТР) был картирован в сентябре 1989 г. в области q32 хромосомы 7. Ген МВТР состоит из 250 тыс. пар оснований, его смысловая часть, кодирующая иРНК, представлена 27 экзонами общей протяженностью 6129 пар оснований [16]. Как правило, клинические проявления МВ развиваются только у гомозигот по аномальному гену МВТР, у его гетерозиготных носителей обычно не выявляются симптомы МВ. К настоящему времени идентифицированы около 1 200 мутаций в гене МВТР [17, 13]. Спектр и относительные частоты МВ мутаций существенно различаются в разных популяциях. По данным Международного консорциума, в гене МВТР наиболее часто встречаются около 10 мутаций [15]. Несколько мутаций с высокой частотой выявляются только в определенных популяциях: W1282X — у евреев-ашкенази, 2143delT — в Германии, Y122X — в Исландии, T338I — в Сардинии, а 2183AA>G и R1162X — в Северо-Восточной Италии [13, 18, 19]. В России наиболее часто встречаются следующие МВ мутации: F508del (52 %), CFTRdels2,3 (6,3 %), N1303K (2,4 %), 2184insA (1,8 %), 2143delT (2,0 %), W1282X (2,7 %), G542X (1,9 %), 3849+10kbC-T (1,5 %) [13]. Наиболее распространенная в Европе и России мутация, получившая название ΔF508 [10], обусловлена делецией 3 нуклеотидов в 10-м экзоне, приводящей к потере остатка фенилаланина в 508-м положении молекулы белка МВТР. Данная мутация превалирует у всех изученных групп белой расы (кроме евреев-ашкенази), однако существенно варьируется по частоте в различных популяциях (в Дании и Великобритании —

80–85 %, на юге Европы — до 50 %, на Ближнем Востоке — около 30 %). Существует мнение, что мутация ΔF508 возникла однократно примерно 10 000 лет назад [14] и со временем распространилась по Европе и всему миру. Интересен тот факт, что, несмотря на особенно тяжелые клинические проявления муковисцидоза при данной мутации у гомозигот, она так стойко сохраняется в популяции. Предполагают, что фактором отбора гетерозигот мутации ΔF508 могли быть эпидемии холеры. Считается, что благодаря изменению электролитного баланса на поверхности эпителиальных клеток (устойчивость к обезвоживанию) гетерозиготы по мутации ΔF508 имеют также повышенную резистентность к туберкулезу, тифу, гриппу, малярии, бубонной чуме и даже сифилису [14]. Согласно классическим представлениям медицинской генетики, столь высокая частота МВ могла быть следствием серии мутаций этого гена в доисторическую эпоху (но уже после выделения рас) с последующей селекцией и генетическим дрейфом этих наследственных изменений в процессе миграции населения и формирования этнических групп [17].

Надо подчеркнуть, что большое число мутаций, воздействующих на количество и качество белка МВТР в эпителиальных клетках, определяет разнообразие клинических проявлений МВ (табл. 1).

В последние годы активно идет изучение взаимосвязи "генотип / фенотип". Так, на сегодняшний день не вызывает сомнений, что наиболее тяжелая и ранняя манифестация наблюдается у больных гомозигот по ΔF508. В то же время больные, не имеющие этой мутации, отличаются наибольшим клиническим полиморфизмом, т. е. наряду с тяжелыми формами, ранними манифестацией и неблагоприятным исходом наблюдаются относительно благоприятные формы болезни, диагностируемые в старшем детском и подростковом возрасте [13, 16]. При относительно благополучном течении болезни МВ может длительно протекать бессимптомно, в некоторых случаях диагноз ставится при обследовании по поводу хронического синусита или мужского бесплодия.

При ранней манифестации МВ клинические проявления болезни со стороны бронхолегочной

Таблица 1
Классификация мутаций МВТР по тяжести фенотипического проявления (Keret, 1996)

Мутации		
"тяжелые"	"мягкие"	"варьирующие"
ΔF508	R117H	G85E
G542X	3849+10kbC→T	R334W
G551D	R 374P	5T
R553X	T338I	
W128 2X	G551S	
N1303K		
1677delTA		
621+1G-A		
1717-1G-A		

системы начинаются с младенчества в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток, что влечет за собой обтурацию периферических дыхательных путей. Вследствие дегидратации бронхиальный секрет становится очень вязким и концентрированным, что тормозит движения ресничек мерцательного эпителия бронхов, при этом компоненты секрета легко выпадают в осадок. В результате нарушается механизм самоочищения бронхов, что способствует росту патогенной флоры и развитию хронического воспаления, бронхоолитов и бронхоэктазов. Хроническая респираторная инфекция играет определяющую роль в заболеваемости и смертности, являясь причиной летального исхода более чем у 90 % больных младенческого и детского возраста [17]. В клинической картине у взрослых больных МВ доминирует следующая патология органов дыхания: хронический гнойный или гнойно-обструктивный бронхит, бронхиоло- и бронхоэктазы, буллезная эмфизема легких, диффузный пневмофиброз, хроническое легочное сердце. На этом фоне развивается тяжелая дыхательная недостаточность, кроме того, могут присоединяться аллергический бронхолегочный аспергиллез, эмпиема плевры.

До настоящего времени остаются неясными причины выраженных различий в тяжести поражения легких у дизиготных близнецов и у сибсов [18]. С этой целью проведено изучение роли ряда других генетических факторов — предполагаемых модификаторов степени поражения легких при МВ. Так, было показано, что мутации в гене глутатион-S-трансферазы М1, которые ответственны за низкий уровень фермента, обеспечивающего детоксикацию образующихся в результате оксидативного стресса гидропероксидов, ассоциированы с тяжелым поражением легких у больных МВ [17]. Более тяжелое поражение легких описано также у больных МВ, имеющих аллель (-308 А), ассоциированный с высокой экспрессией ФНО- α . Тяжелые поражения легких описаны у МВ больных, имеющих низкие уровни маннозо-связывающего лектина 2 (MBL2) и протеина, участвующего в опсонизации и фагоцитозе микроорганизмов. Таким образом, тяжесть поражения легких может определяться также действием других генетических факторов, которые наследуются независимо от МВТР-генотипа [18].

Представляется важным вопрос клинической роли (в патологии человека) гетерозиготного носительства МВ, в частности, при облигатном носительстве гена (родителями больных МВ). Согласно законам Менделя мутантный ген МВ фенотипически проявляться не может, и его гетерозиготные носители должны быть здоровы. Однако ряд авторов считают, что патология дыхательной и пищеварительной систем у облигатных гетерозигот — это "мягкие" формы МВ, а разнообразие клинической картины объясняют различной экспрессией мутантного гена. Существует и другая точка зрения, согласно которой носители редких аутосомно-рецессивных мутаций могут

быть предрасположены к проявлениям родственных мультифакторных заболеваний [5]. Возникает закономерный вопрос: что представляет собой данная патология — самостоятельные нозологические формы или "мягкие" проявления МВ с нормальными хлоридами потовой жидкости?

Дефицит α_1 -антитрипсина

Дефицит α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) — первичная или семейная эмфизема легких — представляет собой наследственное заболевание с рецессивным, а в ряде случаев кодоминантным типом наследования.

Дефицит α_1 -АТ обусловлен мутацией гена Pi (*protease inhibitor*). Ген Pi локализуется на 14-й хромосоме (14q31-32) [20, 21], и к настоящему времени известно > 100 его мутаций [22]. Аллели гена Pi принято подразделять на 4 группы: нормальные — обеспечивающие физиологический уровень α_1 -АТ в сыворотке крови; дефицитные — ответственные за снижение концентрации до 65 % от нормальной; нулевые — у больных с этими вариантами ингибитор в сыворотке не определяется, и, наконец, аллели, обуславливающие синтез α_1 -АТ с измененными свойствами [23]. Номенклатура Pi-аллелей основана на электрофоретической подвижности продуктов этих аллелей. Варианты α_1 -АТ,двигающиеся к аноду, названы первыми буквами латинского алфавита, в то время как медленнодвигающиеся в геле и детектирующиеся у катода обозначаются последними буквами латинского алфавита. Нормальный аллель гена α_1 -АТ обозначается буквой М, а нормальный фенотип — ММ или PiMM. Основную долю в популяции (> 95 %) составляют 3 подтипа нормального аллеля: М-М1, -М2, -М3 [24]. Среди дефицитных аллелей наиболее часто встречаются Z- и S-аллели, которые обуславливают снижение концентрации α_1 -АТ в сыворотке крови. Концентрация α_1 -АТ в плазме составляет (% от нормы): при фенотипе PiSM — 70; PiSS — 60; PiSZ — 30; PiZZ — 10 [25]. Предполагается, что PiZ-аллель появился около 6 000 лет назад на Севере Европы вследствие замены Glu342Lys. Существует определенная этническая специфичность распределения аллелей, так, Z-аллель встречается у европеоидов и практически отсутствует у негров и монголоидов. В европеоидных популяциях также чаще встречается PiS-аллель с заменой Glu264Val. В среднем каждый 10-й житель Европы является гетерозиготным по PiS или PiZ аллелю. Нулевыми (null) принято называть аллели, продукты которых невозможно детектировать в сыворотке крови. Сформировавшиеся в результате различных нарушений в гене Pi нулевые аллели ассоциированы с резким снижением концентрации α_1 -АТ у гетерозигот и практически полным отсутствием α_1 -АТ у гомозигот [23].

Основной функцией α_1 -антитрипсин-гликопротеина, синтезирующегося преимущественно в печени, является инактивация широкого спектра протеаз: трипсина, химотрипсина, тканевого калликреина, фактора Хагемана, плазминогена [26], а также элас-

тазы нейтрофилов. В норме концентрация α_1 -АТ в плазме в крови составляет 2,0–4,0 г / л [26, 27]. При активном воспалительном процессе содержание α_1 -АТ может увеличиваться в несколько раз, что позволяет использовать его определение в качестве маркера острофазного воспаления.

Причиной развития эмфиземы легких при дефиците α_1 -АТ, по мнению большинства исследователей, является дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз [26, 27]. Альвеолярные макрофаги и мигрировавшие в альвеолярное пространство нейтрофилы при воздействии инородных компонентов (поллютантов, бактерий) реагируют выбросом большого количества биологически активных веществ, в т. ч. эластазы нейтрофилов. При нормальном содержании α_1 -АТ в сыворотке крови (при фенотипе PiMM) избыток эластазы инактивируется адекватным увеличением продукции α_1 -АТ, в то время как при дефиците α_1 -АТ этого не происходит и избыток эластазы приводит к необратимой деструкции эластических волокон легочной ткани. Со временем легкие теряют свою эластичность, развиваются обструктивные явления, формируется эмфизема, как правило, панацинарная.

Впервые дефицит α_1 -АТ был описан в 1963–1965 гг. Eriksson и Lourell [26]. Первое описание больного с дефицитом α_1 -АТ в нашей стране было сделано нами в 1974 г. [28]. Клиническая манифестация легочных проявлений дефицита α_1 -АТ, как правило, наступает в возрасте от 20 до 40 лет, причем у курильщиков достоверно раньше. По нашим данным [совместно с М.Г. Гамбарян, 2005], у курящих установлена достоверная обратная зависимость показателей ФВД от уровня α_1 -АТ в крови. При недостаточности α_1 -АТ эмфизема может возникать как первично, так и на фоне хронического бронхита или другого хронического неспецифического заболевания легких [23]. Для таких больных типичны одышка (68–97 %), кашель (37 %), отхождение мокроты (38 %), хрипы в грудной клетке без признаков простуды (44 %) [26]. Около 20 % гомозигот по PiZ имеют симптомы БА, что является одной из причин более быстрого развития эмфиземы. Также у больных с дефицитом α_1 -АТ чаще диагностируются бронхоэктазы [26].

Развитие эмфиземы у лиц с фенотипом PiSZ, как правило, наблюдается в более позднем возрасте, чем у больных с PiZZ и PiZNull [29]. Под нашим наблюдением находился больной Ш.С. 44 лет с первичной эмфиземой легких с фенотипом PiSZ, у которого клинические проявления со стороны респираторного тракта, несмотря на длительный анамнез курения и работу в условиях повышенной запыленности (контакта с мучной пылью), начались лишь в возрасте 40 лет. Однако в дальнейшем у него развилась быстро прогрессирующая резистентная к терапии легочная и сердечная недостаточность, приведшая к смерти пациента (рисунок).

В настоящее время обнаружен ряд аллелей, которые продуцируют нормальное количество α_1 -АТ, но

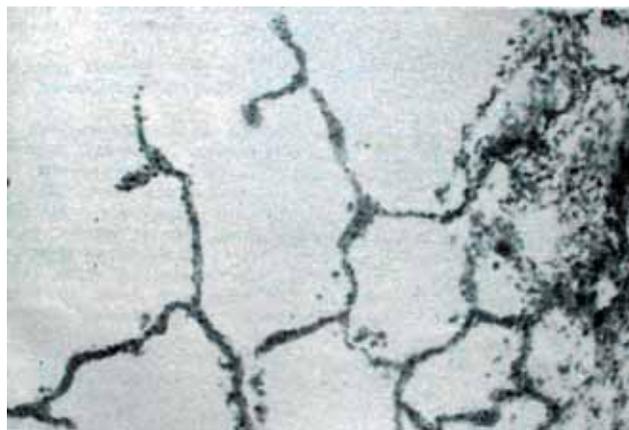


Рис. Гистологическая картина легких больного Ш.С. с PiSZ фенотипом: выраженное истончение и разрыв альвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 90 × 7

свойства и функции продуктов этих аллелей отличаются от "неизмененного" α_1 -АТ. Так, например, мутация в гене Pi Pittsburg [ATG]358Arg[AGG] приводит к тому, что продукт данного гена приобретает свойства антитромбина, сохраняя при этом и свои антиэластазные свойства [26]. α_1 -АТ и антитромбин III относятся к семейству серпинов, имеют схожую структуру, ингибируют протеолитические энзимы. При воспалительном процессе концентрация α_1 -АТ растет, в то время как концентрация антитромбина остается неизменной. У пациентов имеющих мутацию Pittsburg в ответ на травму или инфекцию также наблюдается стремительный рост α_1 -АТ (продукта этого дефектного гена), который, как уже отмечалось, обладает антитромбиновыми свойствами [26]. Клинически данное нарушение проявляется гемморрагическим синдромом, утяжеленными проявлениями гемморрагического шока, повышенным риском смерти при нетяжелых травмах, в то время как повышенный риск развития эмфиземы отсутствует. Клиническая сложность ситуации заключается в том, что в таких случаях невозможно установить причину нарушения гемостаза и пациентам обычно ставится диагноз гемморрагического синдрома неясного генеза.

Другая мутация гена Pi (*Kalsheker–Poller*) затрагивает область, в которой находится т. н. энхансер гена Pi, реагирующий увеличением продукции α_1 -АТ на повышение концентрации в крови IL-6. В обычных условиях у индивидов с этой мутацией в крови определяется нормальная концентрация α_1 -АТ, однако при воспалительном процессе, несмотря на повышение уровня IL-6 (а также и эластазы нейтрофилов!), содержание α_1 -АТ не изменяется (отсутствует IL-6-индуцируемый рост α_1 -АТ). Баланс в системе протеолиз-антипротеолиз нарушается в данном случае вследствие относительной недостаточности α_1 -АТ. Важно отметить, что подобные случаи первичной эмфиземы легких остаются недиагностированными даже при определении уровня α_1 -АТ в крови и при исследовании его функциональной активности.

Клинические проявления у гомозигот дефицитом α_1 -АТ чаще развиваются у подростков и взрослых. Однако есть семьи, где дефект обнаруживает себя в первые годы жизни в виде легочной или сочетанной легочно-печеночной патологии [30]. Со стороны печени клиническая картина дефицита α_1 -АТ может проявляться как в младенчестве в виде затяжной гипербилирубинемии, так и у взрослых увеличением риска развития цирроза печени. Установлено, что основной причиной поражения печени при данной патологии являются агрегация плохо растворимого РiZ белка и отложение его в виде глыбок в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов [25].

Согласно литературным данным, больные с дефицитом α_1 -АТ склонны к инфицированию вирусом гепатита С и В и имеют повышенный риск развития гепатокарциномы [26].

Лечение α_1 -АТ недостаточности включает в себя как собственно заместительную терапию экзогенным α_1 -АТ, так и целый комплекс профилактических и общеукрепляющих мероприятий. Также применяются хирургические методы лечения, такие как трансплантация легкого и редукция объема легочной ткани. Больным с дефицитом α_1 -АТ противопоказаны курение (в т. ч. и пассивное), проживание в районах с загрязненным воздухом, воздействие поллютантов (диоксидов серы и азота), профессиональные вредности (кадмий, кремний) и необходимо полноценное питание, адекватные физические нагрузки, своевременное лечение и профилактика заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, проведение профилактических вакцинаций [28].

К сожалению, на сегодняшний день в нашей стране существуют проблемы со своевременной диагностикой данной патологии. Как правило, диагностируются лишь случаи с яркими клиническими проявлениями. Несмотря на давно подтвержденную генетическую основу данного заболевания, не проводятся ни генотипирование родственников больных с недостаточностью α_1 -АТ, ни скрининговые исследования, направленные на выявление данного генетического дефекта, и больные не получают необходимую медицинскую помощь и информационную поддержку.

Первичная цилиарная дискинезия

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) представляет собой наследственную гетерогенную патологию с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ее распространенность составляет 1 : 20 000–30 000 [20, 31]. В основе ПЦД лежит генетически детерминированное изменение ультраструктуры мерцательного реснитчатого эпителия, которое и обуславливает нарушение его цилиарной функции. "Синдром неподвижных ресничек" — так первоначально было названо это заболевание. Однако дальнейшие исследования показали, что при наличии ультраструктурных дефектов далеко не всегда наблюдается полная утрата подвижности ресничек, а лишь нарушается

активность биения, оно становится замедленным, хаотичным. В связи с этим, первоначальное определение было заменено термином "первичная цилиарная дискинезия". Известно, что цилиарный эпителий выстилает среднее и внутреннее ухо, эпендиму желудочков, фаллопиевы трубы [32]. Жгутики сперматозоидов также имеют аналогичное строение, вследствие чего у большинства мужчин, страдающих ПЦД, наблюдается бесплодие. Не исключен также риск бесплодия и внематочных беременностей у больных женщин. ПЦД иногда сочетается с врожденными пороками сердца, легких, почек, агенезией лобных пазух и врожденной тугоухостью [31]. Отиты и синуситы длительного течения, тяжело поддающиеся терапии, также специфичны для больных ПЦД. Однако более всего страдает респираторная система. Изменение структуры и нарушение функции ресничек приводят к нарушению мукоцилиарного транспорта и застою бронхиального содержимого, что создает предпосылки для наложения инфекции и формирования хронического бронхолегочного процесса [33]. У больных развиваются рецидивирующие и хронические бронхолегочные заболевания — бронхиты, затяжные пневмонии. Классический вариант — наличие бронхоэктазов, хотя иногда у этих больных диагностируется деформирующий или хронический без деформации бронхов бронхит [33]. Помимо этого, считается, что нормальная колебательная функция ресничек ответственна за ротацию внутренних органов во внутриутробном периоде [32]. Нарушение этой функции и является причиной обратного расположения внутренних органов. Триада, включающая в себя бронхоэктазы, синуситы и *situs viscerus inversus* получила название синдрома Картагенера (синдрома Зиверта–Картагенера). В 1902 г. в журнале "Русский врач" А. Зиверт впервые описал сочетание бронхоэктазов с обратным расположением внутренних органов и синуситом [34]. В 1933 г. М. Картагенер детально описал данную патологию и ее семейные формы [21]. И лишь в 70-х гг. прошлого столетия R. Eliasson (1977) и B. Afzelius (1978) выявили у этих больных дефект строения аксоном ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта [31].

К настоящему времени описаны свыше 20 различных генетически детерминированных нарушений ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия, присущих ПЦД [32]. Применяя метод кандидатного картирования, 3p, 4q, 5p, 7p, 8q, 10p, 11q, 13q, 15q, 16p, 17q и 19q хромосомы были обозначены как геномные регионы, которые могут быть ассоциированы с ПЦД [32, 33]. Обязательными признаками патологии считается отсутствие или недоразвитие динеиновых ручек, отсутствие радиальных спиц, нексиновых связок, нарушение числа дублетов и синглетов. Динеиновые ручки являются носителями АТФ-активности, превращающей химическую энергию АТФ в механическую энергию движения ресничек. Утрата динеиновых ручек (а это происходит

в 70–80 % случаев ПЦД [35]) определяет неподвижность ресничек. В последние годы динеиновые дефекты связывают с мутацией в области короткого плеча 9-й хромосомы (9p21-p13), а причину "дефицита" динеиновых ручек с 8q и 16pter [32]. Анализ семей с наследственной декстропозицией указывает на связь с 8q и 19q хромосомами [32].

При своевременном выявлении и адекватном лечении ПЦД имеет относительно благоприятный прогноз в отношении нарушения легочной функции [33].

Первичные иммунодефициты

Известно, что бронхолегочные поражения являются неотъемлемой составляющей симптомокомплекса большинства первичных иммунодефицитов (ПИД). В основе их лежит генетически обусловленная неспособность организма реализовать какие-либо звенья иммунного ответа. Бронхолегочные поражения, как правило, являются основными клиническими проявлениями и часто определяют прогноз при ПИД. В большинстве своем бронхолегочные поражения при ПИД возникают в раннем возрасте и характеризуются тяжестью течения, склонностью к рецидивированию и быстрому формированию хронического процесса. Типичными являются пневмония с обширным поражением обоих легких, наличием гнойного эндобронхита и бронхоэктазов. Поражения легких при ПИД часто сочетаются с очагами хронической гнойной инфекции (отитами, синуситами, фурункулезом и др.), полиартритом, диспептическими расстройствами, неврологическими нарушениями и другими синдромами, а также пороками различных органов и систем. В настоящее время насчитывается > 70 форм ПИД [36].

Около 50 % всех случаев ПИД представлены дефицитом иммуноглобулинов, среди которых агаммаглобулинемия Брутона, врожденная гипогаммаглобулинемия с нормальными или повышенными (> 3 г / л) уровнями концентраций IgM, общая вариабельная иммунологическая недостаточность, недостаточность специфических антител, отдельных подклассов (субклассов IgG), селективная недостаточность (IgA); 30 % приходится на дефекты клеточного иммунитета — синдром Вискотта–Олдрича, тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность, атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи–Бар); 18 % — на наследственные нарушения фагоцитоза — синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдромы Джоба–Бакли и Чедиака–Хигаси, хронические кожно-слизистый кандидоз и гранулематозная болезнь); 2 % — на нарушения в системе комплемента [37].

Наследственный спонтанный пневмоторакс

Наследственный спонтанный пневмоторакс (СП) — это синдром, возникающий при ряде наследственных болезней, для которых характерно развитие первичной эмфиземы легких (наследственный дефицит

α_1 -АТ, прогерия, синдромы Марфана, Черногубова–Элерса–Данлоса и др.). Причинами СП являются истончение стенок и разрыв субплеврально расположенных эмфизематозных булл.

Синдром Марфана — это наследственное системное заболевание структурных белков соединительной ткани, наследуемое по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся полиморфизмом проявлений. Изменения легких отмечаются в 10–20 % случаев. Наиболее типичны медленно прогрессирующая эмфизема, рецидивирующий СП, могут выявляться кистозная гипоплазия легких и склонность к деструктивным пневмониям. Синдром Черногубова–Элерса–Данлоса представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся молекулярным дефектом коллагена. Тип наследования аутосомно-доминантный, хотя возможно существование и аутосомно-рецессивной формы. Генный дефект, по-видимому, связан с X-хромосомой. Все варианты заболевания характеризуются истончением, дряблостью и повышенной ранимостью кожи, соединительнотканых структур, повышенной ранимостью сосудов (склонность к петехиям, кровоподтекам и т. д.). В легких рано формируется эмфизема, нередко отмечается рецидивирующий СП. Часто возникают пневмониты с склонностью к деструкции легочной ткани, формирование кист, абсцессов, бронхоэктазий [38].

Несомненно, наследственную природу имеет и ряд других, значительно реже встречающихся, заболеваний легких с недостаточно изученным характером генетических нарушений и патогенезом — наследственный идиопатический фиброз легких, первичная легочная гипертензия, идиопатический гемосидероз легких.

Литература

1. *Altmuller J., Palmer L.J., Fischer G. et al.* Genomewide scans of complex human diseases: True linkage is hard to find. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 936–950.
2. *Фогель Ф., Монульски А.* Генетика человека: Пер. с англ. под ред. Ю.П.Алтухова, В.М.Гиндилиса. М.: Мир; 1989; т. 1.
3. *Пузырев В.П., Степанов В.А.* Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука; 1997.
4. *Falconer D.S.* The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann. Hum. Genet.* 1965; 29: 51–76.
5. *Фрейдлин М.Б.* Генетические основы подверженности к бронхиальной астме. В кн.: Масленникова А.Б. (ред.) Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Изд. дом "Манускрипт". 2001. 130–141.
6. *Sibbald B.* Familial inheritance of asthma and allergy. In: Kay A.B., ed. *Allergy and allergic diseases.* Oxford: Blackwell Science; 1997. 1177–1186.
7. *Immervoll T., Loesgen S., Dutsch G. et al.* Fine mapping and single nucleotide association results of candidate genes for asthma and related phenotypes. *Hum. Mutat.* 2001; 18: 327–336.

8. Harkonarson H., Bjornsdottir U., Halapi E. et al. A major susceptibility gene for asthma maps to chromosome 14q24. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71(3): 483–491.
9. Palmer L., Barnes K., Burton P. et al. Meta-analysis for linkage to asthma and atopy in the chromosome 5q31-33 candidate region. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 891–899.
10. Hall I. β_2 -adrenoreceptor polymorphisms and asthma. *Monogr. Allergy* 1996; 33: 153–168.
11. Polvi A., West A., Kinoshita R. et al. Development of asthma-immuno chip for gene expression studies of asthma and other immune mediated diseases. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67 (suppl. 1): 382.
12. Andersen D.H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am. J. Dis. Child.* 1938; 56: 344–399.
13. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе. *Мед. генетика* 2004; 9: 398–412.
14. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 232–236.
15. Аряев Н.Л., Старец Е.А. Муковисцидоз у детей. Киев; 2004.
16. Wilschanski M., Yahav Y., Yaacov Y. et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349, (15): 1433–1441.
17. Гембицкая Т.Е., Петрова М.А., Купина Е.А., Воронина О.В. Фенотипические и иммунологические особенности облигатных гетерозиготных носителей гена муковисцидоза. *Пульмонология* 2001; 11, (3): 65–68.
18. Hull J., Thomson A. Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis. *Thorax* 1998; 53 (12): 1018–1021.
19. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 111: 88–95. 20.
20. Kispert A., Petry M., Olbrich H. et al. Genotype-phenotype correlations in PCD patients carrying DNAH5 mutations. *Thorax* 2003; 58(6): 552–554.
21. Kartagener M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien. *Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. Lungenkr.* 1933; 83: 489–501.
22. Lander E., Schork N. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 265 (5181): 2037–2048.
23. Luisetti M., Seersholm N. 1-Antitrypsin deficiency. 1: Epidemiology of 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004; 59: 164–169.
24. Seersholm N., Wilcke J., Kok-Jensen A. et al. Risk of hospital admission for obstructive pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin heterozygotes of phenotype PiMZ. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 81–84.
25. Tobin M., Cook P., Hutchison D. Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br. J. Dis. Chest* 1983; 77: 14–27.
26. Carrel R. Alpha1-antitrypsin deficiency — a model for conformational diseases. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346. 1: 45–53.
27. de Serres F.J. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*, 2002; 122: 1818–1829.
28. Дидковский Н.А., Лебедев Ю.А. Наследственный дефицит альфа-1-антитрипсина и хронические неспецифические заболевания легких. *Тер. арх.* 1974; 11: 30–33.
29. Seersholm N., Kok-Jensen A. Intermediate alpha 1-antitrypsin deficiency PiSZ: a risk factor for pulmonary emphysema? *Respir. Med.* 1998; 92: 241–245.
30. Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax* 1998; 53: 501–505.
31. Meeks M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29: 307–316.
32. Bush A., O'Callaghan C., Boon A. Primary ciliary dyskinesia. *Arch. Dis. Child.* 2002; 87(5): 363–365.
33. Розинова Н.Н. Первичная цилиарная дискинезия у детей. *Вопросы соврем. педиатр.* 2003; 2. (6): 28–32.
34. Зверев А.К. Случай врожденной бронхоэктазии у больного с обратным расположением внутренних органов. *Рус. врач* 1902; 1(38): 1361–1362.
35. Holzbaur E., Vallee E. DYNEINS: molecular structure and cellular function. *Annu. Rev. Cell Biol.* 1994; 10: 339–372.
36. Rosen F.S., Wedgwood R.J.P., Eibl M. et al. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 109 (suppl.1): 1–28.
37. Резник И.Б. Современное состояние вопроса о первичных иммунодефицитах. *Педиатрия* 1996; 2: 3–14
38. Risch N. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000; 405: 847–856.

Поступила 05.09.05
 © Дидковский Н.А., Жарова М.А., 2005
 УДК 616.2-056.7