

Наследственные заболевания легких у детей: клинические формы и генетическая гетерогенность

Н.Н. Розина, А.Е. Богорад, П.В. Новиков

Hereditary lung diseases in children: clinical forms and genetic heterogeneity

N.N. Rozinova, A.E. Bogorad, P.V. Novikov

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Представлены современные данные литературы и результаты собственных наблюдений, касающиеся наиболее распространенных генетически детерминированных заболеваний легких у детей.

Ключевые слова: дети, болезни легких, наследственность.

The authors present the currently available data in the literature and their own findings concerning the most common genetically determined lung diseases in children.

Key words: children, lung diseases, heredity.

Наследственные болезни легких представляют одну из наиболее сложных диагностических, патогенетических и терапевтических проблем современной пульмонологии. Распознавание этих заболеваний связано с немалыми трудностями. Нередко их ошибочно принимают за обычные формы хронических неспецифических болезней легких. Вместе с тем четкое определение истинного характера патологического процесса обеспечивает успех терапевтических мероприятий. Н.П. Бочков и соавт. подчеркивали, что рецидивирующие и хронические, длительно не поддающиеся лечению заболевания, особенно в детском возрасте, часто входят в число наследственных форм патологии [1]. Это положение справедливо и в отношении бронхолегочных заболеваний.

По данным клиники пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, среди детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких наследственная патология диагностируется у 5–6% больных [2]. При этом различают «классические», собственно наследственные болезни легких и бронхолегочные поражения, сопровождающиеся с большим или меньшим постоянством ту или иную наследственную патологию [3–5].

Наиболее полно наследственные болезни, в том числе и бронхолегочной системы, обобщены в регистре наследственных болезней человека МММ

(Mendelian Inheritance of Man), где они суммированы, исходя из типа наследования патологии (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный и т.д.). Впервые выпущенный в 1966 г. МММ является постоянно обновляемым источником и существует как в печатном варианте (последнее 12-е издание 1998 г.), так и в *online* версии (ОММ). В регистре каждой нозологической форме присвоен отдельный шестизначный номер. В последних версиях ОММ наряду с типом наследования представлены данные по картированию генов, контролирующим развитие того или иного заболевания, приведены результаты молекулярно-генетических исследований [6].

Число легочных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, представленных в каталоге, относительно невелико. К ним, в частности, относится идиопатический диффузный фиброз легких — синдром Хаммена—Рича (178500), впервые описанный в 1935 г. L. Hamman и A. Rich [7]. Причины развития заболевания до настоящего времени не ясны, что объясняет термин «идиопатический» применительно к данной патологии. Наряду с обозначенным выше термином используют и другие: «семейный фиброзирующий альвеолит», «криптогенная фиброзирующая легочная дисплазия», «идиопатический фиброзирующий альвеолит». В настоящее время синдром Хаммена—Рича рассматривается в группе интерстициальных болезней легких в рубрике «обычная интерстициальная пневмония».

Клинически заболевание проявляется прогрессирующей одышкой, кашлем, снижением массы

© Коллектив авторов, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 5:20–27

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

тела, наличием характерных «целлофановых» хрипов в легких, утолщением дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». Считают, что от 0,5 до 2,2% случаев идиопатического легочного фиброза имеют семейный характер [8]. Так Р. Swaye и соавт. [9] наблюдали семью, у 7 из 8 членов которой был диагностирован диффузный легочный фиброз. Описаны случаи заболевания у монозиготных близнецов [10]. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования патологии.

М. Selman и соавт. при обследовании 54 некурящих пациентов с идиопатическим легочным фиброзом обнаружили ассоциацию заболевания с геном SFTPA1 (surfactant, pulmonary-associated protein A1) [11]. Ген SFTPA1 локализован на длинном плече хромосомы 10 (10q22.2—q23.1). В то же время при обследовании 24 семей с повторными случаями идиопатического легочного фиброза группой U. Hodgson и соавт. была установлена высокая частота мутации гена ELMOD2 (ELMO domain-containing protein-2), экспрессированного на альвеолярных макрофагах, альвеолоцитах [12]. Ген ELMOD2 (локализация 4q31.1) также рассматривают в качестве потенциального гена-кандидата, обуславливающего данное заболевание. К. Tsakiri и соавт., наблюдая больных в 2 разветвленных семьях, установили сцепление локуса 5p15 с идиопатическим фиброзом легких [13].

К заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования относят первичную легочную гипертензию (178600). Это редкое заболевание, характеризующееся повышением давления в легочной артерии и гипертрофией миокарда правого желудочка без установленной причины, т.е. не связанной с какой-либо врожденной или приобретенной патологией сердца и легких. Клинически заболевание характеризуется быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, выраженным цианозом, повторными синкопальными состояниями. Полагают, что 15—20% пациентов с первичной легочной гипертензией имеют семейную форму заболевания; остальные случаи являются следствием спорадической генетической мутации.

Ж. Morse и соавт. и W. Nichols и соавт. картировали ген первичной легочной гипертензии в регионе 2q33 (локус PPH) [14, 15]. Позднее Z. Deng и соавт. исследовали указанный регион и выявили наличие мутаций в области расположенного в этом участке гена BMPR-II (bone morphogenetic receptor type II). Этот ген экспрессирован на гладкомышечных и эндотелиальных клетках легочных артериол, являющихся основным субстратом патофизиологических нарушений [16].

В ряду легочных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования значится спон-

танный семейный пневмоторакс (173600). Под спонтанным пневмотораксом понимают накопление воздуха в пространстве между легким и грудной стенкой с развитием коллапса легкого, возникающее у субъектов, не имеющих травматического повреждения легких или грудной клетки, не страдающих каким-либо заболеванием легких.

Основными клиническими симптомами заболевания являются внезапно возникающая боль при дыхании, нарушение экскурсии грудной клетки, одышка, кашель. Диагноз подтверждается характерными рентгенологическими признаками.

Нередки семейные случаи этого заболевания. R. Berlin и D.H.A. Boyd, C. Leman и D. Dines привели описание родословных, в нескольких поколениях которых встречался спонтанный семейный пневмоторакс [17—19]. W. Wilson и соавт. наблюдали новорожденного с односторонним пневмотораксом, у которого бабушка и два дяди по материнской линии также страдали повторными пневмотораксами [20]. P. Morrison и соавт. представили семью, в которой отец и 3 из 6 детей имели эпизоды спонтанного пневмоторакса; при этом у них были исключены наследственные заболевания соединительной ткани [21].

Мы также наблюдали семью, где рецидивирующий пневмоторакс имел место у мальчика и его матери. Вместе с тем нельзя не заметить, что спонтанный пневмоторакс — основное осложнение моногенных болезней соединительной ткани — синдромов Марфана и Эллерса—Данло, что требует обязательного исключения этих страданий при повторных случаях спонтанного пневмоторакса в семье [22].

Ж. Painter и соавт., используя сканирование генома в разветвленной финской семье с повторными случаями пневмоторакса, выявили сцепление заболевания с локусом 17p11. В области гена фолликулина (FLCN) исследователями была выявлена гетерозиготная делеция, наличие которой подтверждалось у всех страдавших спонтанным пневмотораксом членов семьи [23]. Y. Gunji и соавт. также сообщили об обнаружении указанной мутации FLCN-гена в гетерозиготном состоянии у 5 из 8 пациентов, обследованных по поводу повторных пневмотораксов [24].

В последние годы особое внимание специалистов различного профиля уделяется первичной цилиарной дискинезии и синдрому Картагенера. Первичная цилиарная дискинезия встречается с частотой 1:15 000—1:30 000 новорожденных [25, 26]. В основе заболевания лежат разнообразные генетически детерминированные дефекты структуры динеина — белка, обеспечивающего двигательную активность ресничек. Нарушение функции последних, вплоть до полной неподвижности, создает

основу формирования хронического воспалительного процесса респираторного тракта. Примерно 50% больных первичной цилиарной дискинезией имеют обратное расположение внутренних органов. Синдром Картагенера, включающий обратное расположение внутренних органов (или изолированную дэкстрокардию), бронхоэктазы (бронхит) и синусит, рассматривается как классическая форма первичной цилиарной дискинезии и составляет 50–60% случаев этой патологии.

Первичная цилиарная дискинезия и синдром Картагенера наследуются аутосомно-рецессивно. В OMIM под отдельными номерами представлены первичная цилиарная дискинезия (242650), situs viscerum inversus (270100) и синдром Картагенера (244400).

Наши собственные наблюдения, касающиеся 95 детей с первичной цилиарной дискинезией, большую часть которых (80 детей) составили больные с синдромом Картагенера, продемонстрировали, что в условиях одной семьи возможны различные варианты первичной цилиарной дискинезии как с обратным расположением внутренних органов, так и без такового [27]. Так, в течение нескольких лет мы наблюдали пациентку с первичной цилиарной дискинезией без обратного расположения внутренних органов. За время наблюдения в семье появился второй ребенок с классической клинической картиной синдрома Картагенера. Всего к настоящему времени в клинике наблюдается 7 семей, в каждой из которых имеются сибсы с синдромом Картагенера и с первичной цилиарной дискинезией без обратного расположения внутренних органов. В одной из этих семей родители состоят в кровнородственном браке [28]. Под нашим наблюдением находился также больной с синдромом Картагенера, у деда которого имела место дэкстрокардия при отсутствии респираторной патологии.

В клинической картине первичной цилиарной дискинезии на первый план выступает поражение респираторной системы; при этом характерна тотальность поражения респираторного тракта с ранней манифестацией симптомов. Большое значение имеет поражение носоглотки: затруднение носового дыхания нередко отмечается с первых дней жизни больных детей. Одним из характерных проявлений этой патологии является отит; у детей младшего возраста наблюдаются повторные рецидивы острого отита, у старших — хроническое воспаление среднего уха; часто встречается снижение, а иногда и полная потеря слуха. Кроме того, у больных имеют место нарушения репродуктивной сферы — как мужское, так и женское бесплодие.

Изучение генетической составляющей первичной цилиарной дискинезии продемонстрировало

выраженную генетическую гетерогенность заболевания с возможным участием многих генетических локусов в ее реализации. Впервые ассоциация первичной цилиарной дискинезии с определенной генетической мутацией была установлена для гена DNAI 1 (axonemal dynein intermediate chain). Этот ген, кодирующий промежуточные цепи динеина, был картирован в области короткого плеча хромосомы 9 (локус 9p13—p21) [29]. Был также подробно изучен ген (локус 7p21) тяжелой цепи динеина аксоном DNAH 11 (axonemal dynein heavy chain type 11), мутация, которого возможно отвечает за развитие situs viscerum inversus и части случаев первичной цилиарной дискинезии [30].

Среди членов большой семьи, страдающих первичной цилиарной дискинезией (в том числе синдромом Картагенера), был проведен тотальный геномный скрининг с использованием 340 высокополиморфных микросателлитных маркеров. Он позволил локализовать мутацию, определяющую развитие болезни в указанной семье, в регионе 5p15—p14, поблизости от которого (1,5 kb) располагается ген DNAH 5 (axonemal dynein heavy chain) [31, 32]. При исследовании 5 арабских семей, где имелись больные с различными клиническими вариантами первичной цилиарной дискинезии, максимальное сцепление заболевания было получено для участка 19q13.3—qter [33].

Геномный скрининг был проведен в двух изолированных популяциях, где в силу исторических или географических причин население находится в относительной изоляции, а популяция является генетически более гомогенной, — 7 семьях жителей островов Фаро (северная часть Атлантического океана) и 4 семьях израильских друзов. Ген первичной цилиарной дискинезии у жителей островов Фаро был картирован в локусе 16p12.1—12.2, тогда как в друзских семьях была установлена достоверная ассоциация этого заболевания с регионом 15q13.1—15.1 [34]. Проведенные исследования демонстрируют выраженный генетический полиморфизм патологии, что требует дальнейшего углубленного изучения.

Редким и сложным для диагностики является легочный альвеолярный микролитиаз (265100). Заболевание, впервые описанное L. Puhf в 1933 г., характеризуется накоплением в легких депозитов фосфата кальция [35]. Примерно в $\frac{1}{3}$ случаев патология носит семейный характер. A. Senyigit и A. Yaramis и соавт. наблюдали семью, в которой 6 пациентов мужского пола страдали легочным альвеолярным микролитиазом; 5 из них были двоюродными братьями, а 6-й — их дядей. Микролиты были выявлены у всех больных: у 5 — путем бронхоальвеолярного лаважа и у 1 — при трансбронхиальной биопсии [36].

Согласно данным литературы, обычно заболевание протекает бессимптомно, нередко диагностируется при обследовании пациентов в связи с другими клиническими проблемами. На рентгенограмме грудной клетки выявляется патогномичный симптом «песчаной бури» [37].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу с полной пенетрантностью и вызвано мутацией гена SLC34A2, кодирующего Pb тип котранспортера фосфата натрия, вовлеченного в процесс гомеостаза фосфатов в организме. Молекулярно-генетическими исследованиями установлен локус, контролирующий развитие легочного альвеолярного микролитиаза — 4p15.31—p15.2 [38].

Легочный альвеолярный протеиноз (265120) — редкое диссеминированное заболевание легких, которое характеризуется накоплением в альвеолярной и интерстициальной ткани легкого фосфолипидопротеидных соединений, являющихся производными сурфактанта. Легочная архитектура при этом может оставаться не нарушенной; сопутствующее воспаление и фиброз имеют ограниченную протяженность. Первое описание заболевания было дано S. Rosen и B. Castleman в 1958 г. [39].

Клиническая картина вариабельна и неспецифична, что приводит к поздней диагностике. Наиболее частыми симптомами заболевания являются одышка, кашель, боль в груди, кровохарканье, деформация пальцев по типу «барабанных палочек», хрипы в легких, цианоз. У доношенных новорожденных наблюдается картина респираторного дистресс-синдрома [40].

Первичный (врожденный) легочный альвеолярный протеиноз объединяет гетерогенную группу заболеваний, вызванных мутацией генов, кодирующих белки сурфактанта. Частота недостаточности сурфактанта составляет 1:5 000 000 новорожденных [41]. Заболевание относится к группе аутосомно-рецессивных фенотипов. К. Тежа и соавт. наблюдали семью, в которой родители состояли в кровном родстве, а 4 сибса страдали легочным альвеолярным протеинозом с проявлениями респираторного дистресса с первых дней жизни [42].

Имеются данные о связи заболевания с гомозиготным состоянием по мутации (121ins2) гена В-протеина сурфактанта (SP-B), расположенного в участке 2p12—p11.2. Следствием мутации является дефицит В-протеина сурфактанта, приводящий к нарушению метаболизма и элиминации других белков сурфактанта (SP-C). У некоторых пациентов не выявляется нарушений экспрессии В-протеина сурфактанта. В этих случаях первичный дефект связывают с мутацией гена β-цепи рецептора гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (GM-CSF) — локус 5q31.1 [43].

Основу формирования хронических воспали-

тельных заболеваний легких нередко составляют пороки развития. Некоторые из них рассматриваются как моногенная наследственная патология. К ним, в частности, относятся лобарная эмфизема (130710) с аутосомно-доминантным типом наследования, трахеобронхомегалия (275300), легочная гипоплазия (265430) и кистозная болезнь легких (219600) с аутосомно-рецессивным типом наследования. В клинике пульмонологии наблюдалась семья, в которой поликистоз был диагностирован у 2 детей и их матери. Под нашим наблюдением также находились 2 сестры, страдавшие поликистозом, причем патологический процесс у них имел одинаковую локализацию.

Отдельные наследственные заболевания, в том числе пороки развития, представлены в ОМIM в виде эпонимных синдромов. Так, к числу болезней с аутосомно-рецессивным типом наследования относят синдром Ивемарка (208530), для которого характерно сочетание аспления, кардиоваскулярных нарушений с аномалиями легочных долей. Аутосомно-рецессивный тип наследования характерен и для синдрома Вильямса—Кэмпбелла (211450), впервые описанного в 1960 г. [44]. В основе порока лежит недоразвитие хрящевой основы бронхиального дерева, проявляющееся наличием диффузных «баллонизирующих» бронхоэктазов, экспираторной одышкой и бронхопальмональной инфекцией. Так, E. Agosta и соавт. диагностировали этот синдром у 4 из 5 братьев, K. Wayne и L. Taussig — у 2 сибсов [45, 46].

Выше речь шла о моногенных болезнях легких, т.е. собственно легочной патологии. Вместе с тем бронхолегочная симптоматика, как уже указывалось, может быть основным, нередко определяющим проявлением ряда других наследственных страданий. Среди генетически детерминированных заболеваний, клиническую картину которых определяет поражение легких, особое место занимает муковисцидоз (219700), характеризующийся аутосомно-рецессивным типом наследования. Среди детей с хроническими и рецидивирующими заболеваниями легких муковисцидоз выявляется в 14,5% случаев, при этом поражение легких, как правило, обнаруживается уже на первом году жизни [47]. Муковисцидоз — самое частое наследственное заболевание; его частота составляет в среднем 1:2500.

С начала 80-х годов XX века во всем мире очень активно изучается генетическая составляющая этой болезни. По сути данная проблема выделена в отдельную отрасль пульмонологической науки. К настоящему времени известно более 1200 мутаций гена CFTR (cystic fibrosis conductance transmembrane regulator), начато применение генной терапии заболевания. В России это направление возглавляет профессор Н.И. Капранов; в его

монографиях проблема муковисцидоза у детейшла наиболее полное освещение [48].

Все формы первичных иммунодефицитов также протекают с поражением легких. Бронхолегочные проявления нередко определяют тяжесть течения основного заболевания и его исход. Рецидивирующие и хронические поражения легких мы наблюдали в клинике у больных с разными формами указанных заболеваний. Среди них тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, или агаммаглобулинемия швейцарского типа (601457), синдром Луи-Бар, или синдром атаксии-телеангиэктазии (208900), общий вариабельный иммунодефицит (240500) наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Синдром Вискотта—Олдрича, или синдром экземы-тромбоцитопении-иммунодефицита (301000), агаммаглобулинемия Брутона (300300) характеризуются X-сцепленным наследованием. При селективном дефиците IgA (137100; 609529) возможен как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный путь передачи.

Поражение легких характерно также для синдрома Роуля—Розенберга (268500) с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение реабсорбции аминокислот в почечных канальцах. Возникающие вследствие метаболических нарушений необратимые изменения легочной ткани приводят к формированию легочной гипертензии.

Эмфизема — одна из наиболее тяжелых форм хронической патологии легких. Приблизительно 1 из 50 случаев эмфиземы легких является следствием дефицита α_1 -антитрипсина (107400). Последний представляет собой белок, продуцируемый клетками печени и относящийся к группе ингибиторов протеаз. Его основная функция — блокирующее действие по отношению к ферменту эластазе, вырабатываемой нейтрофильными лейкоцитами для уничтожения микробных тел и мельчайших ингалированных частиц. Этот белок инактивирует избыток эластазы, и при его дефиците эластаза оказывает повреждающее действие на альвеолярные структуры легких, вызывая деструкцию легочной ткани и развитие эмфиземы. С. Laurell, S. Eriksson в 1963 г. впервые сообщили о пациенте с прогрессирующим деструктивным легочным заболеванием, в плазме у которого отсутствовал α_1 -антитрипсин [49].

В периоде новорожденности дефицит α_1 -антитрипсина проявляется врожденным циррозом печени. Хроническая обструктивная патология легких у больных обычно формируется к 20—40 годам [50]. Начало заболевания в детском возрасте наблюдается крайне редко. Предпринятая нами попытка обследования детей с хроническими заболеваниями легких, в том числе с эмфиземой, ни в одном случае не выявила дефицита α_1 -антитрип-

сина. В исследовании W. Wiebicke и соавт. также отмечено отсутствие нарушения легочной функции у детей с гомозиготным вариантом дефицита α_1 -антитрипсина [51].

Помимо эмфиземы у лиц, страдающих данной патологией, могут наблюдаться и другие варианты легочных поражений: W. Rodriguez-Cintron и соавт. представили описание заболевания у 21-летнего юноши, гомозиготного по дефициту α_1 -антитрипсина, у которого при отсутствии признаков панлобулярной эмфиземы и поражения печени имели место бронхоэктазы, сопровождавшиеся массивным легочным кровотечением [52].

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному (кодминантному) типу. Кодминантное наследование означает, что оба аллельных варианта гена экспрессируются, совместно определяя фенотип (уровень α_1 -антитрипсина в крови). Наиболее частый вариант аллеля, названный M-аллелем, обеспечивает продукцию нормального уровня белка. У здоровых индивидуумов имеются 2 копии M-аллеля (гомозиготный генотип MM), что определяет нормальный уровень α_1 -антитрипсина в крови. Другие аллели гена определяют сниженный уровень этого белка. Например, S-аллель кодирует средний уровень ингибитора протеазы, тогда как Z-аллель предрасполагает к выработке крайне низких количеств α_1 -антитрипсина.

Гетерозиготы MS и MZ имеют нормальный уровень α_1 -антитрипсина, носители генотипа SS также продуцируют в целом достаточный уровень данного белка. Индивидуумы, гомозиготные по Z-аллелю (ZZ), которых в популяции около 1—2%, страдают дефицитом α_1 -антитрипсина; гетерозиготы MZ имеют несколько повышенный риск развития эмфиземы, а носители SZ относятся к группе высокого риска, в особенности если они являются курильщиками [53]. Ген SERPINA1 (serpin peptidase inhibitor, clade A, alpha-1 antiprotease, antitrypsin, member 1) картирован в участке 14q32.1 [54].

Несомненный интерес для пульмонологической клиники представляет синдром Ослера—Рандю—Вебера (187300, 600376, 610655). Наследственная геморрагическая телеангиэктазия является аутосомно-доминантной сосудистой дисплазией, приводящей к формированию телеангиэктазий и сосудистых мальформаций на коже, слизистых, внутренних органах. Частота синдрома — 1—2 на 100 000 [55]. Легочные артериовенозные аневризмы обуславливают формирование дыхательной недостаточности, сопровождающейся одышкой и цианозом. Вследствие хронической гипоксии деформируются пальцы по типу «барабанных палочек» и изменяется форма ногтей в виде «часовых стекол». Частыми осложнениями заболевания яв-

Основные формы генетически детерминированных болезней легких

Номер по OMIM	Шифр по МКБ-10	Нозологическая форма	Тип наследования	Хромосомная локализация патологического гена
178500	J84.1	Идиопатический диффузный фиброз легких — синдром Хаммена—Рича	АД	10q22.2—q23.1 4q31.1; 5p15
178600	I27.0	Первичная легочная гипертензия	АД	2q33
173600	J93.0	Спонтанный семейный пневмоторакс	АД	17p11
242650 244400	— —	Первичная цилиарная дискинезия и синдром Картагенера	АР	9p13—p21; 7p21; 5p15—p14; 19q13.3—qter; 16p12.1—12.2 15q13.1—15.1
265100	J84.0	Легочный альвеолярный микролитиаз	АР	4p15.31—p15.2
265120	J84.0	Легочный альвеолярный протеиноз	АР	2p12—p11.2.; 5q31.1
130710	P25.0	Лобарная эмфизема	АД	Не установлена
275300	—	Трахеобронхомегалия	АР	» »
265430	Q33.6	Легочная гипоплазия	АР	» »
219600	Q33.0	Кистозная болезнь легких	АР	» »
208530	—	Синдром Ivemark	АР	» »
211450	—	Синдром Вильямса—Кемпбелла	АР	» »

Примечание. АД — аутосомно-доминантный тип наследования; АР — аутосомно-рецессивный тип наследования.

ляются кровохарканье, желудочно-кишечные кровотечения.

Синдром Ослера—Рандю—Вебера характеризуется выраженной генетической гетерогенностью. Выделяют несколько генетических вариантов синдрома. Один из них вызван мутацией гена эндоглина, расположенного в локусе 9q34.1 [56], второй — обусловлен мутацией гена на длинном плече хромосомы 12 (12q11—q14) [57]. При других генетических вариантах синдрома были выявлены генные мутации в локусах 5q31, 7p14.

Клинические варианты врожденных и наследственных заболеваний легких многообразны. Данные литературы и наши собственные наблюдения

позволили нам систематизировать основные формы наследственных заболеваний легких (см. таблицу).

В заключение следует отметить, что в настоящей статье речь шла о различных моногенных заболеваниях. Вместе с тем вклад генетических факторов и их значение для педиатрической пульмонологической клиники этим не исчерпываются. В повседневной практической деятельности педиатр постоянно встречается с мультифакторной патологией, болезнями с наследственным предрасположением, спектр которых очень широк и требует своей расшифровки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. Руководство для врачей. М: Медицина 1984; 366.
2. Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., Богорад А.Е. Болезни легких в свете Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра. Рос вестн перинатол и педиат 2002; 2: 6—9.
3. Розинова Н.Н., Каганов С.Ю., Вельтищев Ю.Е. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. Вопр охр мат и дет 1972; 6: 24—31.
4. Landing B.H. Congenital malformations and genetic disorders of the respiratory tract (larynx, trachea, bronchi and lungs). Am Rev Resp Dis 1979, 120: 151—185.
5. Вельтищев Ю.Е. Генетические аспекты бронхолегочных заболеваний у детей. В кн. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. Под ред. Ю.Е. Вельтищева, С.Ю. Каганова, В. Таля. М: Медицина 1986; 22—26.
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
7. Hamman L., Rich A.R. Fulminating diffuse interstitial fi-

- brosis of the lungs. Transactions of the American Clinical and Climatological Association, Eur Res Soc 1935; 51: 154—163.
8. Marshall R.P., Puddicombe A., Cookson W.O.C., Laurent G.J. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000; 55: 143—146.
 9. Swaye P., Van Ordstrand H.S., McCormick L.J., Wolpaw S.E. Familial Hamman—Rich syndrome. *Dis Chest* 1969; 55: 7—12.
 10. Javaheri S., Lederer D.H., Pella J.A. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in monozygotic twins: the importance of genetic predisposition. *Chest* 1980; 78: 591—594.
 11. Selman M., Lin H.-M., Montano M. et al. Surfactant protein A and B genetic variants predispose to idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet* 2003; 113: 542—550.
 12. Hodgson U., Pulkkinen V., Dixon M. et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 149—154.
 13. Tsakiri K. D., Cronkhite J.T., Kuan P.J. et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Nat Acad Sci* 2007; 104: 7552—7557.
 14. Morse J.H., Jones A.C., Barst R.J. et al. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* 1997; 95: 2603—2606.
 15. Nichols W.C., Koller D.L., Slovis B. et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997; 15: 277—280.
 16. Deng Z., Morse J.H., Slager S.L. et al. “Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene”. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 3: 737—744.
 17. Berlin R. Familial occurrence of pneumothorax simplex. *Acta Med Scand* 1950; 137: 268—275.
 18. Boyd D.H.A. Familial spontaneous pneumothorax. *Scot Med J* 1957; 2: 220—221.
 19. Leman C.B., Dines D.E. Treatment of recurrent spontaneous familial pneumothorax. (Letter) *JAMA* 1973; 225: 1256.
 20. Wilson W.G., Aylsworth A.S. Familial spontaneous pneumothorax. *Pediatrics* 1979; 64: 172—175.
 21. Morrison P.J., Lowry R.C., Nevin N.C. Familial primary spontaneous pneumothorax consistent with true autosomal dominant inheritance. *Thorax* 1998; 53: 151—152.
 22. Шахназарова М.Д. Клинико-функциональные особенности бронхолегочной патологии у детей при моногенных заболеваниях соединительной ткани (синдромах Марфана и Элерса—Данлоса): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2005; 24.
 23. Painter J.N., Tapanainen H., Somer M. et al. A 4-bp deletion in the Birt-Hogg-Dube gene (FLCN) causes dominantly inherited spontaneous pneumothorax. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 522—527.
 24. Gunji Y., Akiyoshi T., Sato T. et al. Mutations of the Birt-Hogg-Dube gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax. (Letter) *J Med Genet* 2007; 44: 588—593.
 25. Afzelius B.A., Mossberg B. Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) including Kartagener Syndrome. In: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. McGraw-Hill, New York 1995; 3943—3954.
 26. Blouin J.L., Meeks M., Radhakrishna U. et al. Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 109—118.
 27. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Керимов М.Б. Клинические варианты синдрома Картагенера у детей. *Пульмонология* 1991; 2: 20—25.
 28. Розина Н.Н., Богорад А.Е. Синдром Картагенера у детей. М: Династия 2007; 80.
 29. Pennarun G., Escudier E., Chapelin C. et al. Loss-of-function mutations in a human gene related to Chlamydomonas reinhardtii dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1508—1519.
 30. Bartoloni L., Blouin J.L., Pan Y. et al. Mutations in the DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene cause one form of situs inversus totalis and most likely primary ciliary dyskinesia. *Proc Nat Acad Sci* 2002; 99: 10282—10286.
 31. Omran H., Haffner K., Volkel A. et al. Homozygosity mapping of a gene locus for primary ciliary dyskinesia on chromosome 5p and identification of the heavy dynein chain DNAH5 as a candidate gene. *Am J Res Cell Molec Biol* 2000; 23: 696—702.
 32. Olbrich H., Haffner K., Kispert A. et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nature Genet* 2002; 30: 143—144.
 33. Meeks M., Walne A., Spiden S. et al. A locus for primary ciliary dyskinesia maps to chromosome 19q. *J Med Genet* 2000; 37: 241—244.
 34. Jeganathan D., Chodhari R., Meeks M. et al. Loci for primary ciliary dyskinesia map to chromosome 16p12.1-12.2 and 15q13.1-15.1 in Faroe Islands and Israeli Druze genetic isolates. *J Med Genet* 2004; 41: 233—240.
 35. Puhr L. Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. *Virchow Arch Path Anat* 1933; 290: 156—160.
 36. Senyigit A., Yaramis A., Gurkan F. et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: a rare familial inheritance with report of six cases in a family. *Respiration* 2001; 68: 204—209.
 37. Castellana G., Gentile M., Castellana R. et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical features, evolution of the phenotype, and review of the literature. *Am J Med Genet* 2002; 111: 220—224.
 38. Corut A., Senyigit A., Ugur S.A. et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 650—656.
 39. Rosen S., Castleman B. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123.
 40. Wallot M., Wagenvoort C., de Mello D. et al. Congenital alveolar proteinosis caused by a novel mutation of the surfactant protein B gene and misalignment of lung vessels in consanguineous kindred infants. *Eur J Pediat* 1999; 158: 513—518.
 41. Clark H., Clark L.S. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonat Med* 2005; 10: 271—282.
 42. Teja K., Cooper P.H., Squires J.E., Schnatterly P.T. Pulmonary alveolar proteinosis in four siblings. *New Eng J Med* 1981; 305: 1390—1392.
 43. Nogee L. M., Garnier G., Dietz H.C. et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 1994; 93: 1860—1863.
 44. Williams H., Campbell P. Generalised bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. *Arch Dis Child* 1960; 35: 182—191.
 45. Agosta E., De Filippi G., Fior R. et al. Generalized familial bronchomalacia. *Acta Paediat Scand* 1974; 63: 616—618.
 46. Wayne K.S., Taussig L.M. Probable familial congenital bronchiectasis due to cartilage deficiency (Williams—Campbell syndrome). *Am Rev Res Dis* 1976; 114: 15—22.
 47. Рачинский С.В., Таточенко В.К., Капранов Н.И. Муковисцидоз у детей. М: Медицина 1974; 196.
 48. Капранов Н.И. Муковисцидоз. В кн.: Руководство по педиатрии. Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, Г.Р. Шиляева. М: Династия 2007; 194—205.

49. Laurell C.B., Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132—140.
50. Гембицкая Т.Е. Первичная эмфизема легких, связанная с дефицитом альфа-1-антитрипсина. *Клин мед* 1984; 9: 86—91.
51. Wiebicke W., Niggemann B., Fischer A. Pulmonary function in children with homozygous alpha-1-protease inhibitor deficiency. *Eur J Pediat* 1996; 155: 603—607.
52. Rodriguez-Cintron W., Guntupalli K., Fraire A.E. Bronchiectasis and homozygous (P1ZZ) alpha-1-antitrypsin deficiency in a young man. *Thorax* 1995; 50: 424—425.
53. DeMeo D.L., Silverman E.K. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004; 59: 3: 259—264.
54. Chappell S., Daly L., Morgan K. et al. Cryptic haplotypes of SERPINA1 confer susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mutat* 2006; 27: 103—109.
55. Tuente W. Klinik und Genetik der Oslerschen Krankheit. *Z Menschl Vererb Konstitutionsl* 1964; 37: 221—250.
56. McAllister K.A., Grogg K.M., Johnson D.W. et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nature Genet* 1994; 8: 345—351.
57. Kjeldsen A.D., Brusgaard K., Poulsen L. et al. Mutations in the ALK-1 gene and the phenotype of hereditary hemorrhagic telangiectasia in two large Danish families. *Am J Med Genet* 2001; 98: 298—302.

Поступила 02.06.08