

Наследственные заболевания лёгких у детей

Н.Н. Розина, А.Е. Богорад

ФГУ Московский НИИ педиатрии и детской
хирургии Росмедтехнологий

Наследственные болезни лёгких являются одной из наиболее сложных диагностических, патогенетических и терапевтических проблем современной пульмонологии. Распознавание их представляет немалые трудности. Нередко их ошибочно принимают за обычные формы хронических неспецифических заболеваний лёгких. Вместе с тем, чёткое определение истинного характера патологического процесса обеспечивает успех терапевтических мероприятий. Н.П. Бочков и др. подчёркивали, что рецидивирующие и хронические длительно не поддающиеся лечению заболевания, особенно в детском возрасте, часто относятся к наследственным формам патологии [1]. Это положение справедливо и в отношении бронхолёгочных заболеваний.

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

Наиболее полно наследственные болезни, в том числе и бронхолёгочной системы, обобщены в регистре наследственных болезней человека MIM (Mendelian Inheritance of Man), где они суммированы, исходя из типа наследования патологии (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный и т. д.); каждой нозологической форме присвоен отдельный шестизначный номер (от 100 000 и выше) [2].

Число лёгочных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, представленных в каталоге, относительно невелико. К ним, в частности, относится идиопатический диффузный фиброз лёгких – синдром Хаммана–Рича (178 500), впервые описанный в 1935 году Louis Hamman и Arnold Rich [3]. 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 лёгочная дисплазия», «идиопатический фиброзирующий альвеолит». В настоящее время синдром Хаммана–Рича рассматривается в группе интерстициальных болезней лёгких в рубрике «обычная интерстициальная пневмония».

Клинически заболевание проявляется прогрессирующей одышкой, кашлем, потерей массы тела, наличием характерных «целлофановых» хрипов в лёгких, утолщением дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». Считают, что от 0,5 до 2,2 % случаев идиопатического лёгочного фиброза имеют семейный характер. Так, P. Swaue с соавторами наблюдали семью, у 7 из 8 членов ко-

торой был диагностирован диффузный лёгочный фиброз [4]. Описаны случаи заболевания у монозиготных близнецов. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования.

К заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования относят первичную лёгочную гипертензию (178 600) – редкое заболевание, характеризующееся повышением давления в лёгочной артерии и гипертрофией миокарда правого желудочка без установленной причины, т. е. не связанной с какой-либо врождённой или приобретённой патологией сердца и лёгких.

Клинически заболевание характеризуется быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, выраженным цианозом, повторными синкопальными состояниями.

Полагают, что 15–20 % пациентов с первичной лёгочной гипертензией имеют семейную форму заболевания; отдельные случаи могут быть следствием спорадической генетической мутации [5].

В ряду лёгочных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования значится и спонтанный семейный пневмоторакс (173 600). Под спонтанным пневмотораксом понимают накопление воздуха в пространстве между лёгким и грудной стенкой с развитием коллапса лёгкого, возникающее у субъектов, не имеющих травматического повреждения лёгких или грудной клетки, не страдающих каким-либо заболеванием лёгких.

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

Нередки семейные случаи спонтанного семейного пневмоторакса: R. Berlin [6] и D.H.A. Boyd [7], C.B. Leman и D.E. Dines [8] наблюдали семьи, у членов которых в нескольких поколениях имелись случаи заболевания. W.G. Wilson и соавт. описали односторонний пневмоторакс у новорождённого, чья бабушка и два дяди по материнской линии также страдали повторными пневмотораксами [9]. P.J. Morrison и соавт. представили семью, в которой отец и трое из шести детей имели эпизоды спонтанного пневмоторакса; при этом у членов семьи были исключены наследственные заболевания соединительной ткани [10]. 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–Данлоса, что требует обязательного исключения этих страданий при повторных случаях спонтанного пневмоторакса в семье.

В последние годы особое внимание специалистов различного профиля уделяется первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) и синдрому Картагенера. ПЦД встречается с частотой 1 : 15 000 – 1 : 30 000 новорождённых [11]. В основе заболевания лежат разнообразные генетически детерминированные дефекты структуры динеина – белка, обеспечивающего двигательную активность ресничек. Нарушение функции последних, вплоть до полной неподвижности, создаёт основу формирования хронического воспалительного процесса респираторного тракта. Примерно 50 % больных ПЦД имеют обратное расположение внутренних органов. Синдром Картагенера, включающий обратное расположение внутренних органов (или изолированную декстрокардию), бронхоэктазы (бронхит) и синусит, рассматривается как классическая форма ПЦД и составляет 50–60 % этой патологии.

ПЦД и синдром Картагенера – наследственная патология с аутосомно-рецессивным типом насле-

дования. 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 ПЦД как с обратным расположением внутренних органов, так и без situs viscerum inversus [12]. Так, в течение нескольких лет мы наблюдали пациентку с ПЦД 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 находились в кровнородственном браке [13]. Под нашим наблюдением находился также больной с синдромом Картагенера, у деда которого имела место декстрокардия при отсутствии респираторной патологии.

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

Редким и сложным для диагностики заболеванием является лёгочный альвеолярный микролитиаз. Заболевание, впервые описанное L. Puhf в 1933 г., характеризуется накоплением в лёгких депозитов фосфата кальция [14]. Примерно в 1/3 случаев патология носит семейный характер. A. Senyigit и A. Yaramis и соавт. наблюдали семью, в которой 6 пациентов мужского пола страдали лёгочным альвеолярным микролитиазом: 5 из них были двоюродными братьями, а 6-й – их дядей. Микролиты были получены у всех больных: у 5 – путём бронхоальвеолярного лаважа и в 1 случае – при трансбронхиальной биопсии [15].

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно, нередко диагноз ставится при обследовании пациентов в связи с другими клиническими проблемами. На рентгенограмме грудной клетки выявляется патогномоничный симптом «песчаной бури». Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу с полной пенетрантностью [265100].

Лёгочный альвеолярный протеиноз – редкое диссеминированное заболевание лёгких, которое характеризуется накоплением в альвеолярной и интерстициальной ткани лёгкого фосфолипопроteidных соединений, являющихся производными сурфактанта. Лёгочная архитектура при этом может оставаться не нарушенной и сопутствующее воспаление, и фиброз имеют ограниченную протяжённость. Первое описание заболевания было дано S. Rosen и B. Castleman в 1958 году [16].

Клиническая картина вариабельна и неспецифична, что приводит к поздней диагностике заболевания. Наиболее частыми симптомами заболевания являются одышка, кашель, боль в груди, кровохарканье, «барабанные палочки», хрипы в лёгких, цианоз. У доношенных новорождённых наблюдается картина респираторного дистресс-синдрома.

Первичный (врождённый) лёгочный альвеолярный протеиноз объединяет гетерогенную группу заболеваний, вызванных мутацией генов, кодирующих белки сурфактанта. Частота недостаточности сурфактанта составляет 1 на 5 млн. новорождённых. Заболевание относится к группе аутосомно-рецессивных фенотипов [265 120]. К. Теja и соавт. описали семью, в которой родители состояли в кровном родстве, а 4 сибса страдали лёгочным альвеолярным протеинозом с проявлениями респираторного дистресса с первых дней жизни [17].

Основу формирования хронических воспалительных заболеваний лёгких нередко составляют пороки развития. Некоторые из них рассматриваются как наследственная патология. К ним, в частности, относится лобарная эмфизема (130 710) с аутосомно-доминантным типом наследования, трахеобронхомегалия (275 300), лёгочная гипоплазия (265 430) и кистозная болезнь лёгких (219 600) с аутосомно-рецессивным типом наследования. В клинике пульмонологии наблюдалась семья, в которой поликистозом страдали двое детей и их мать, под нашим наблюдением также находились 2 сестры с поликистозом, причём патологический процесс у них имел одинаковую локализацию.

Отдельные наследственные заболевания, в том числе пороки развития, представлены в ММ в виде эпонимных синдромов. Так, к числу болезней с аутосомно-рецессивным типом наследования относят синдром Ivemark, для которого характерно сочетание аспления и кардиоваскулярных нарушений с аномалиями лёгочных долей [208 530]. Аутосомно-рецессивный тип наследования характерен и для синдрома Вильямса–Кэмпбелла, впервые описанного авторами в 1960 г. [211 450] [18]. В основе порока лежит недоразвитие хрящевой основы бронхиального дерева, проявляющееся наличием диффузных «балонирующих» бронхоэктазов, экспираторной одышкой и бронхопульмональной инфекцией. Так, E. Agosta и соавт. наблюдали этот синдром у 4 из 5 братьев, K.S. Wayne и L.M. Taussig – у 2 сибсов [19].

Выше речь шла о моногенных болезнях лёгких, т. е. собственно лёгочной патологии. Вместе с тем, бронхолёгочная симптоматика, как уже указывалось, может быть основным, нередко – определяющим проявлением целого ряда других наследственных страданий. Среди генетически детерминированных заболеваний, клиническую картину которых определяет поражение лёгких, особое место занимает муковисцидоз (219 700) – генетически детерминированная патология с аутосомно-рецессивным типом наследования. Муковисцидоз – самое частое наследственное заболевание; его частота составляет в среднем 1 : 2500. С начала 80 гг. XX века во всем мире очень активно изучается генетическая составляющая заболевания; по сути эта проблема выделилась в отдельную отрасль пульмонологической науки. К настоящему времени известно более 1200 мутаций CFTR – гена (cystic fibrosis conductance transmembrane regulator), проводится генная терапия заболевания. В России это направление возглавляет профессор Н.И. Капранов; в его монографиях проблема муковисцидоза у детей нашла наиболее полное освещение [20].

Все формы первичных иммунодефицитов также протекают с поражением лёгких. Бронхолёгочные проявления нередко определяют тяжесть течения основного заболевания и его исход. Рецидивирующие и хронические поражения лёгких мы наблюдали в клинике у больных с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью (агаммаглобулинемия швейцарского типа) (601 457), синдромом Луи–Бар (атаксия-телеангиэктазия) (208 900), общим вариабельным иммунодефицитом (240 500), наследуемыми по аутосомно-рецес-

сивному типу; синдромом Вискотта–Олдрича (экзема-тромбоцитопения-иммунодефицит) (301 000), агаммаглобулинемией Брутона (300 300) для которых характерно Х-сцепленное наследование; селективным дефицитом IgA (137 100; 609 529), при котором возможен как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный путь передачи.

Поражение лёгких характерно также для синдрома Роуля–Розенберга (268 500), аутосомно-рецессивного страдания, в основе которого лежит нарушение реабсорбции аминокислот в почечных канальцах. Возникающие вследствие метаболических нарушений необратимые изменения лёгочной ткани приводят к формированию лёгочной гипертензии.

Одной из наиболее тяжёлых форм хронической патологии лёгких является эмфизема. Приблизительно 1 на 50 случаев эмфиземы лёгких является следствием дефицита α_1 антитрипсина. Последний является белком, продуцируемым клетками печени и относится 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. α_1 антитрипсин инактивирует избыток эластазы, и при его дефиците эластаза оказывает повреждающее действие на альвеолярные структуры лёгких, вызывая деструкцию лёгочной ткани и развитие эмфиземы. С.В. Laurell; S. Eriksson в 1963 г. впервые описали пациента с прогрессирующим деструктивным лёгочным заболеванием в плазме у которого отсутствовал α_1 антитрипсин [21].

В периоде новорождённости дефицит α_1 антитрипсина проявляется врождённым циррозом печени. Хроническая обструктивная патология лёгких у лиц с недостаточностью ААТ обычно формируется к 20–40 годам [22]. Начало заболевания в детском возрасте наблюдается крайне редко. Предпринятая нами попытка обследования детей с хроническими заболеваниями лёгких, в том числе с эмфиземой, ни в одном случае не выявила дефицита α_1 антитрипсина. В исследовании W. Wiebicke и соавт. также отмечено отсутствие нарушения лёгочной функции у детей с гомозиготным вариантом дефицита α_1 антитрипсина [23]. Помимо эмфиземы у лиц с дефицитом ААТ могут наблюдаться и другие варианты лёгочных поражений: W. Rodriguez-Cintrón и соавт. представили описание заболевания у 21-летнего юноши гомозиготного по дефицитному аллелю, у которого при отсутствии признаков панлобулярной эмфиземы и поражения печени имели место бронхоэктазы, сопровождавшиеся массивным лёгочным кровотоком [24].

Заболевание наследуется по аутосомно доминантному (кодминантному) типу (107 400). Кодминантное наследование означает, что оба аллельных варианта гена экспрессируются, совместно определяя фенотип (уровень α_1 антитрипсина в крови). Наиболее частый вариант аллеля, названный М-аллелем, обеспечивает продукцию нормального уровня белка. Индивидуумы, гомозиготные по Z – аллелю (ZZ), которых в популяции около 1–2 %, имеют дефицит α_1 антитрипсина; носители SZ относятся к группе высокого риска, в особенности, если они являются курильщиками.

Несомненный интерес для пульмонологической клиники представляет синдром Ослера–Рандю–Вебера (187 300). 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 тыс. Лёгочные артерио-венозные анастомозы обуславливают формирование ды-

хательной недостаточности, сопровождающейся одышкой и цианозом; вследствие хронической гипоксии формируются «барабанные палочки» и «часовые стёкла». Частыми осложнениями заболевания являются кровохарканье, гастро-интестинальные кровотечения [25].

Клинические варианты врождённых и наследственных заболеваний лёгких многообразны. В настоящей статье речь шла о различных моногенных заболеваниях. Вместе с тем, вклад генетических факторов и их значение для педиатрической пульмонологической клиники этим не исчерпывается. В повседневной практической деятельности педиатр постоянно встречается с мультифакториальной 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.
2. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man; A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore, Maryland: The Johns Hopkins University Press, 1998.
3. Hamman L., Rich A.R. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Transactions of the American Clinical and Climatological Association 1935; 51: 154–163. European Respiratory Society.
4. Swaye P., Van Ordstrand H.S., McCormick L.J., Wolpaw, S.E. Familial Hamman-Rich syndrome // Dis. Chest. 1969; 55: 7–12.
5. Morse J.H., Jones A.C., Barst R.J., Hodge S.E., Wilhelmsen K.C., Nygaard T.G. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32 // Circulation. 1997; 95: 2603–2606.
6. Berlin R. Familial occurrence of pneumothorax simplex // Acta Med. Scand. 1950; 137: 268–275.
7. Boyd D.H.A. Familial spontaneous pneumothorax // Scot. Med. J. 1957; 2: 220–221.
8. Leman C.B., Dines D.E. Treatment of recurrent spontaneous familial pneumothorax. (Letter) // JAMA 1973; 225: 1256.
9. Wilson W.G., Aylsworth A.S. Familial spontaneous pneumothorax // Pediatrics. 1979; 64: 172–175.
10. Morrison P.J., Lowry R.C., Nevin, N.C. Familial primary spontaneous pneumothorax consistent with true autosomal dominant inheritance // Thorax. 1998; 53: 151–152.
11. Afzelius B.A., Mossberg, B. Immobile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) including Kartagener Syndrome / Scriver C.R., Beaudet A.L. and Sly W.S. (eds.). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. 1995; McGraw-Hill, New York, p. 3943–3954.
12. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Керимов М.Б. Клинические варианты синдрома Картагенера у детей // Пульмонология. 1991; 2: 20–25.
13. Розина Н.Н., Богорад А.Е. Синдром Картагенера у детей. М: Династия, 2007.
14. Pühr L. Mikrolithiasis alveolaris pulmonum // Virchow Arch. Path. Anat. 1933; 290: 156–160.
15. Senyigit A., Yaramis A., Gurkan F., Kirbas G., Buyukbayram H., Nazaroğlu H., Alp M.N., Topcu F. Pulmonary alveolar microlithiasis: a rare familial inheritance with report of six cases in a family // Respiration. 2001; 68: 204–209.
16. Rosen S., Castleman B. Pulmonary alveolar proteinosis // N Engl J Med. 1958; 258: 1123.
17. 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.
18. Williams H., Campbell P. Generalised bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree // Arch. Di. Child. 1960; 35: 182–191.
19. Agosta E., De Filippi G., Fior R. et al. Generalized familial bronchomalacia // Acta Paediat. Scand. 1974; 63: 616–618.
20. Капранов Н.И. Муковисцидоз. В кн.: Руководство по педиатрии. Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, Г.Р. Шилыева. М.: Династия. 2007; 194–205.
21. 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.
22. Гембицкая Т.Е. Первичная эмфизема легких, связанная с дефицитом альфа-1-антитрипсина // Клин. мед. 1984; 9: 86–91.
23. Wiebicke W., Niggemann B., Fischer A. Pulmonary function in children with homozygous alpha-1-protease inhibitor deficiency // Europ. J. Pediat. 1996; 155: 603–607.
24. Rodriguez-Cintrón W., Guntupalli K., Fraire, A.E. Bronchiectasis and homozygous (P1Z) alpha-1-antitrypsin deficiency in a young man // Thorax. 1995; 50: 424–425.
25. Tünte W. Klinik und Genetik der Oslerschen Krankheit. Z. Mensch. Vererb. Konstitutionsl. 1964; 37: 221–250.