

А.И. Сивцева, Е.Н. Сивцева, М.В. Кривошапкина,
М.А. Иванова, Л.С. Акимова

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ В УСЛОВИЯХ ЭКСТРЕМАЛЬНО ХОЛОДНОГО КЛИМАТА

УДК 616-07

Отражены генетические аспекты хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Современная молекулярно-биологическая концепция исходит из дисбаланса в системе протеолиз–антипротеолиз, альфа1-антитрипсин является основным ингибитором сериновых протеаз, к которым относятся трипсин, химотрипсин, нейтрофильная эластаза, тканевой калликрин, фактор X «а» и плазминоген. Ген PI (proteinase inhibitor) расположен на длинном плече хромосомы 14 (14q31-32), продуктом данного гена и является гликопротеин альфа1-антитрипсин. В двух типах клеток – макрофагах и гепатоцитах – экспрессируется ген PI, функция их заключается в связывании тканевой специфичности ингибитора.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, альфа1-антитрипсин.

This article reflects the genetic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. Modern molecular biology concept comes from an imbalance in the system proteolysis - antiproteolysis, alpha 1- antitrypsin is a major inhibitor of serine proteases, which include trypsin, chymotrypsin, neutrophil elastase, tissue kallikrin, factor X «a» and plasminogen. The gene PI (proteinase inhibitor) is located on the long arm of chromosome 14 (14q31- 32), and the gene product is glycoprotein alpha1 - antitrypsin. In two types of cells - macrophages and hepatocytes the gene PI is expressed; their function is to associate tissue specificity of the inhibitor.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, alpha1 - antitrypsin.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) развивается при недостаточности альфа 1-антитрипсина, в основе этиопатогенеза которого лежат мутации в генах CF (cystic fibrosis) и PI (protease inhibitor) [6].

Выделяют несколько звеньев местной защиты бронхолегочной системы: мукоцилиарный аппарат, реснитчатые клетки и реологические свойства слизи; гуморальное звено – иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, антипротеазы, компоненты комплемента, интерферон; клеточное звено, включающее альвеолярные макрофаги (АМ), нейтрофилы и лимфоциты; бронхоассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ) [1]. На основании анализа молекулярных и клеточных изменений в органах дыхания больных ХОБЛ могут быть выделены четыре основные стадии заболевания:

1. Стадия асептического воспаления. Она обусловлена избыточной продукцией АФК и оксида азота в органах дыхания. Ее основным клиническим проявлением является продуктивный кашель. Значимыми биомаркерами этой стадии ХОБ служат: увеличение уровня хемилюминесценции лейкоцитами крови и бронхоальвеолярного смыва у курящих больных и повыше-

ние концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе – у некурящих.

2. Стадия обструктивных изменений. Ее причина – относительная недостаточность оцантитрипсина, возникающая в связи с нарушением баланса активности протеолитических ферментов и их ингибиторов в лёгочной ткани. Критериями служат степень снижения скорости выдоха и повышение содержания оксиприлина в моче больных. Установлено также повышение содержания пероксида водорода в выдыхаемом воздухе.

3. Стадия снижения бактерицидной защиты. Возникает в результате блокады кислородзависимой бактерицидной системы альвеолярных макрофагов и нейтрофилов на фоне развития атрофических изменений слизистой бронхов. Методика оценки степени подавления бактерицидной защиты легких нуждается в совершенствовании. Для этой цели, по-видимому, может быть использовано определение степени угнетения миелопероксидазы нейтрофилов крови или бронхоальвеолярного смыва, либо степени супрессии продукции АФК нейтрофилами и макрофагами. Клиническим признаком указанной стадии служит появление гнойной мокроты.

4. Стадия выраженной дыхательной недостаточности. Заключительная стадия развития ХОБ обусловлена двумя причинами: уменьшением суммарной дыхательной поверхности альвеол в связи с эмфиземой, а также коллабированием бронхов на выдохе вследствие атрофии эластических волокон и гладкой мускулатуры их стенок. Веду-

щий признак – гипоксемия. Характерна также напряженная, но мало эффективная работа внешнего дыхания [2].

В 60-е гг. был открыт ген альфа1-антитрипсина (α_1 -АТ), и по сегодняшний день продолжается активный поиск новых генов. Laurell и Ericsson обнаружили, что у больных с низким уровнем альфа1-глобулина в сыворотке крови отмечается высокая частота развития эмфиземы лёгких, т.е. хронической обструктивной болезни лёгких. Генетический полиморфизм гена α_1 не исчерпывается мутациями, приводящими к снижению уровня α_1 -АТ в сыворотке. В настоящее время описан ряд мутаций, сопровождающихся снижением функциональной активности ингибитора. Однако такие случаи являются редкими, и с ними может быть связан лишь небольшой процент лиц, предрасположенных к развитию ХОБЛ [5]. Также была описана принципиально новая мутация в гене α_1 -АТ в 3'-фланкирующей области, которая не имеет отношения к аминокислотной последовательности и, следовательно, не приводит к аминокислотным заменам в молекуле α_1 -АТ, не изменяет ее физико-химических свойств. Теоретически такая мутация не должна иметь каких-либо клинических последствий. Тем не менее была обнаружена отчетливая связь данной мутации (даже в гетерозиготном состоянии) с предрасположенностью к ХОБЛ и бронхоэктазам. Данная мутация была обнаружена двумя независимыми группами исследователей и оказалась не столь уж редкой – 15-20% среди больных эмфиземой и бронхоэктазами (в кон-

трольной группе здоровых лиц – не более 5%). Почти такие же частоты были обнаружены Е.И. Самильчук и соавт. (1997) в русской популяции [3]. Это, наиболее вероятно, связано с тем, что мутация в 3'-фланкирующей области нарушает регуляцию экспрессии гена α_1 -АТ. Известно, что α_1 -АТ относится к белкам так называемой «острой фазы», и его концентрация в сыворотке увеличивается при воспалительных процессах в 2-3 раза. Такое повышение концентрации α_1 -АТ имеет большой биологический смысл, так как позволяет предотвратить повреждение тканей протеолитическими ферментами в местах острого воспаления. Недостаточное острофазное возрастание уровня α_1 -АТ при вирусных и бактериальных респираторных инфекциях может способствовать повреждению тканей эластазой нейтрофилов и другими протеолитическими ферментами. В настоящее время получены первые результаты, раскрывающие конкретные молекулярные механизмы, благодаря которым 3'-мутация нарушает течение острофазного ответа. В 90-е гг. внимание привлек ген, кодирующий альфа1-антихимотрипсин [3]. Этот ингибитор также входит в группу серинов, его ген расположен в 14-й хромосоме, в том же участке, как и родственный ему ген PI.

В настоящее время известно 75 аллелей гена PI. Они подразделены на четыре группы: нормальные – для них характерны физиологические уровни концентрации в сыворотке крови альфа1-антитрипсина; дефицитные – уровень концентрации ингибитора снижается минимум до 65% от нормы; «нулевые» – в сыворотке не определяется и, наконец, в сыворотке регистрируется нормальный уровень ингибитора, но его активность по отношению к эластазе снижена. Номенклатура PI-аллелей основана на электрофоретической подвижности гликопротеида – альфа1-антитрипсина; вариант «А» ближе расположен к аноду, наиболее часто встречаемый вариант «М» и катодный – обозначен «Z». Основную долю генофонда (свыше 95%) составляют три подтипа нормального аллеля «М»: M1, M2, M3. Патология человека, ассоциированная с геном PI, приходится на дефицитный и нулевой аллели. Основными клиническими проявлениями дефицита альфа1-антитрипсина являются эмфизема и ювенильный цирроз печени. Очерченные генетические случаи эмфиземы, иногда ее обозначают как эссенциальная, приходится на молодую возраст; эта форма часто соче-

тается с циррозом печени [5].

Однако описаны случаи, когда в пожилом возрасте выявляется тип ZZ при умеренных проявлениях эмфиземы. Уточненные данные по эпидемиологическому исследованию генетической предрасположенности к эмфиземе свидетельствуют, что в группе больных хроническими обструктивными заболеваниями легких она составляет от 2 до 5%. Основным патогенетическим механизмом, который лежит в основе возникновения патологического процесса, является низкая ингибирующая активность в легочных структурах нейтрофильной эластазы, что и приводит к протеолитической деструкции респираторной ткани и в первую очередь, эластических волокон [3, 5].

В 2000-е гг. сложилась патогенетическая схема эмфиземы легких. Деструкция эластических волокон легочной ткани наступала вследствие дисбаланса в системах протеолиз – антипротеолиз и оксиданты – антиоксиданты, что в конечном счете приводило к клиническим симптомам эмфиземы. Табачный дым курящего человека – наиболее агрессивный фактор развития эмфиземы.

Только 10-15% курящих людей имеют признаки ХОБЛ. W. Timens et al., 1997 выдвинули гипотезу о роли фибробластов и их дисфункции в развитии эмфиземы. Речь идет о взаимоотношении процесса повреждения и деструкции, с одной стороны, и процесса репарации – с другой. Таким образом, внимание сосредотачивается на функции фибробластов, играющих важную биологическую роль в процессе репарации легочной ткани. Для эмфиземы значение приобретает активность определенных молекул, входящих в состав матрикса; они синтезируются фибробластами и известны как протеогликианы [5].

Структуризация и реструктуризация легочной ткани осуществляется за счет интерстиция и его двух главных компонентов: фибробласты и экстрацеллюлярного матрикса (ЭМ). ЭМ продуцируется фибробластами, его биологическая роль состоит в связывании бронхов, сосудов, нервов, альвеол, т.е. структурировании легочной ткани. Фибробласты подразделяются на субпопуляции и обладают уникальным фенотипированием; их функциональная специализация имеет органную и тканевую принадлежность. Эти клетки вступают во взаимодействие с клетками иммунной системы и ЭМ, что достигается посредством синтеза цитокинов [5].

Якутия является полюсом холода и

клиническая картина ХОБЛ протекает наиболее тяжелее, чем в других регионах Российской Федерации и мира в целом. В результате одномоментного клинико-инструментального исследования 2856 жителей г. Якутска и с. Чурапча удельный вес ХОБЛ в городе составил 14,1%, в селе – 20,5%. Одной из главных причин этого является значительная распространенность табакокурения среди городских и особенно сельских жителей Якутии. Заболеваемость ХОБЛ среди лиц мужского пола старше 60 лет выше, чем у женщин, почти в 2 раза в сельской местности (соответственно 7,1 и 3,3%), а в городе количество мужчин и женщин с ХОБЛ оказалось примерно равным. По нашим данным, частота простудных заболеваний составила в городе 54, 5%, в селе – 43,9%, что также объясняется суровыми климатическими условиями и является одним из факторов риска развития ХОБЛ. В рамках данного исследования мы отметили, что данное заболевание носит наследственный характер [4].

Литература

1. Дворецкий Л.И. Пожилой больной и инфекция: руководство для врачей / Л.И. Дворецкий, С.В. Яковлев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 362 с.
2. Dvoretzkiy L. I. Elderly patient and infection: a guide for physicians/ L. I. Dvoretzkiy, S. V. Yakovlev. – М.: GEOTAR-Media, 2008. – p. 362.
3. Миронова Г.Е. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера (Значение антиоксидантного статуса и антиоксидантной терапии) / Г.Е. Миронова, Е.П. Васильев, Б.Т. Величковский. – Красноярск, 2003. – 169 с.
4. Mironova G.E. Chronic obstructive bronchitis in the Far North (The antioxidant status and antioxidant therapy) / G.E. Mironova, E.P. Vasilyev, B.T. Velichkovskiy. - Krasnoyarsk, 2003. – P. 169.
5. Самильчук Е.И. Роль наследственных факторов в развитии хронических обструктивных заболеваний органов дыхания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.И. Самильчук. – М., 1997.
6. Samilchuk E.I. Role of hereditary factors in the development of chronic obstructive respiratory diseases: author's abstract MD diss. / E.I. Samilchuk. – М., 1997.
7. Хроническая обструктивная болезнь легких в Республике Саха (Якутия) / А.И. Сивцева [и др.] – Якутск: СВФУ, эл. версия, 2013. – 208 с.
8. Chronic obstructive pulmonary disease in the Republic Sakha (Yakutia) / A.I. Sivtseva [et al.]. – Yakutsk: NEFU, el. version, 2013. – p. 208.
9. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин. – М.: ЗАО Бином, 2000. – 510 с.
10. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease. – М.: ЗАО Бином, 2000. – p. 510.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report, NIH publication. Updated July, 2013.