

Проблемы наследственности при болезнях легких

616.24
П 78

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

А.Г.ХОМЕНКО

«Медицина» 1990

Проблемы наследственности при болезнях легких

Под редакцией
А.Г. ХОМЕНКО



Москва
«Медицина»
1990

616.24
УДК 616.24-055.5/.7

П 78

187633

БИБЛИОТЕКА

Авторы: Государственного

М. М. Азербай, проф.; В. И. Ливин, проф.; А. Ф. Маленко, канд. биол. наук; Ю. М. Мостовой, канд. мед. наук; А. М. Мороз, д-р мед. наук; Б. В. Никоренко, канд. мед. наук; Л. Е. Поспелов, канд. биол. наук; А. Г. Хоменко, акад. АМН СССР; В. П. Чуканова, д-р мед. наук.

Проблемы наследственности при болезнях легких/Под ред. А. Г. Хоменко.— М.: Медицина, 1990.— 240 с.: ил.— ISBN 5-225-00723-6

А. Г. Хоменко — акад. АМН СССР, директор ЦНИИ туберкулеза МЗ СССР.

В монографии излагаются сведения современной литературы по проблемам наследственности при болезнях легких. Описаны результаты клинико-генетических и популяционно-статистических исследований, показывающих роль наследственности при болезнях легких (туберкулез, хронический бронхит, саркоидоз, альвеолиты, бронхиальная астма). Приводятся результаты популяционных и семейных исследований, демонстрирующих ассоциации и сцепление болезней легких и генетических маркеров лимфоцитов, эритроцитов, сывороточных белков. Особое внимание обращено на характеристики иммунологических механизмов, через которые действуют такие генетические факторы, как гены HLA.

Работа предназначена для пульмонологов и фтизиатров.

Рис. 10. Табл. 36. Библиогр.: 298 назв.

Рецензент *Е. К. Гинтер*, проф., зав. лабораторией Института медицинской генетики АМН СССР.



П 4107010000-132 25-90
039(01)-90

ISBN 5-225-00723-6

© Издательство «Медицина»,
Москва, 1990

ПРЕДИСЛОВИЕ

Степень влияния наследственных факторов на возникновение и течение болезни при разной патологии неодинакова. В одних ситуациях генетически могут быть детерминированы несовместимые с жизнью дефекты, в других — речь может идти об одном из многих компонентов патогенеза заболевания. История взаимодействия человеческих популяций с возбудителями болезней свидетельствует о том, что эпидемии опасных инфекционных болезней не заканчивались полным вымиранием. Выживали индивиды — носители определенных генетических маркеров. Возможно, эти маркеры были сцеплены с генетическими системами, имеющими отношение к сопротивляемости соответствующим инфекциям. Среди болезней легких, по-видимому, только в отношении туберкулеза генетические факторы резистентности оказывают влияние на выживание человека. Однако и другие болезни легких имеют большое значение в патологии человека. Обструктивные заболевания легких, в первую очередь хронический бронхит, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями и опухолями являются бичом человечества. В последние десятилетия увеличилась частота легочных гранулематозных болезней, альвеолитов и фиброзов (таких как саркоидоз, фиброзирующие альвеолиты).

Авторы данной книги клиницисты-пульмонологи, иммунологи и иммуногенетики, поэтому основное внимание в ней уделено проблемам клинической генетики и иммуногенетики. Наряду с этим описаны результаты изучения ассоциаций заболеваний легких с генетическими маркерами систем, действующих не через иммун-

ные механизмы, например генетические варианты α_1 -антитрипсина. Среди болезней легких, о которых пойдет речь в данной книге, нет таких, в патогенезе которых решающее значение имел бы один ген, а не полигенная наследственность. Факторы внешней среды при болезнях легких имеют более существенное значение, чем наследственные механизмы. Однако вклад генетических факторов достаточно велик. Они играют роль не только в восприимчивости к болезням легких, но и оказывают влияние на их течение. Поэтому изучение наследственных механизмов имеет существенное значение. Генетическое и иммуногенетическое исследование должно стать обязательным компонентом обследования больных легочной патологией. Авторы надеются, что настоящая книга будет полезна врачам и исследователям, работающим в области фтизиатрии и пульмонологии.

Акад. АМН СССР А. Г. ХОМЕНКО

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТУБЕРКУЛЕЗА

Вопросы наследственности при туберкулезе давно привлекали внимание исследователей и решались в зависимости от уровня знаний. В период, когда возбудитель туберкулеза не был известен, считали, что туберкулез — болезнь наследственная и потомки больных туберкулезом рождаются с предрасположенностью к этому заболеванию. Гиппократ полагал, что туберкулез является наследственной болезнью: «Как от родителей-эпилептиков рождаются дети-эпилептики, так и от чахоточных рождаются дети, предрасположенные к чахотке» [цит. по А. Е. Рабухину, 1959]. Такой подход к причине развития заболевания туберкулезом разделяли известные клиницисты Лаэннек, Люголь.

Выдающийся русский клиницист А. А. Остроумов подчеркивал роль биологической индивидуальности каждого человека, значение взаимодействия наследственности и среды в развитии болезней. Главную роль в прогнозе туберкулеза он отводил наследственной предрасположенности организма [Остроумов А. А., 1950].

С открытием возбудителя туберкулеза отношение к этому вопросу изменилось и роль наследственности при туберкулезе фактически перестала признаваться.

Интенсивное развитие генетики, которое началось в XX веке, способствовало изучению и туберкулеза с позиций наследственности, чему был посвящен ряд исследований у нас в стране в 30-е годы [Штефко В. Г., 1931; Рабухин А. Е., Чистяков Г. А., 1935]. В. Г. Штефко считал, что наследственные факторы лежат в основе конституционального предрасположения к туберкулезу. Анализируя результаты исследования американского ученого R. Pearl, основанные на изучении 57 родословных, в которых были больные туберкулезом легких, В. Г. Штефко отмечал, что заболело всего 25% лиц, имевших постоянный контакт с туберкулезными больными, в то время

как остальные оставались здоровыми. Отсюда был сделан вывод, что заболеваемость туберкулезом нельзя объяснить только контактом с больными туберкулезом.

В конце 30-х годов в нашей стране в силу сложившихся обстоятельств медико-генетические исследования практически были прекращены и возобновились только в начале 60-х годов.

В 1951 г. Г. Р. Рубинштейн опубликовал литературно-критический обзор «Проблема наследственности при туберкулезе». Разделяя существовавшее в то время представление о ведущей роли внешней среды в развитии заболеваний, автор пришел к заключению о том, что наследственные факторы не имеют значения в развитии туберкулезного процесса. С тех пор в течение почти 30 лет в клинике туберкулеза роль наследственных факторов не изучалась и полностью отрицалась, основное внимание уделялось изучению возбудителя болезни, патологоанатомическим изменениям, клиническим проявлениям.

В настоящее время не возникает сомнения в том, что этиологическим фактором туберкулезного процесса являются микобактерии. Туберкулез — это инфекционное заболевание, отличающееся преимущественно хроническим течением различных клинических форм, своеобразием специфических, иммунологических и морфологических проявлений.

На протяжении более чем 100 лет после открытия Р. Кохом (1882) возбудителя туберкулеза изучены его биологические свойства, характер и условия заражения [Космодамианский В. Н., 1958; Хоменко А. Г., 1968, 1981; Каграманов А. И., 1972; Вейсфейлер Ю. К., 1975; Canetti G., 1962; Mitchison D., 1968].

Сложилось четкое представление о патогенезе этого заболевания, его клинических проявлениях, течении, исходах.

Человек может заразиться туберкулезом только при попадании в его организм микобактерий туберкулеза (МБТ). Однако контакт организма с возбудителем не обязательно приводит к развитию болезни.

Важное значение в дальнейшем течении инфекции имеет количественная и качественная характеристика микобактериальной популяции. Массивность инфекции, ее вирулентность, видовая принадлежность микобактерий туберкулеза (человеческий, бычий, птичий типы) могут влиять на характер развития туберкулезных изменений в организме [Рудой Н. М., 1975, 1981; Брызгалова О. К., 1976;

Благодарный Я. А., 1980; Rouillon A. et al., 1976; Chailleux E., 1980].

Принято считать, что нелеченый больной, выделяющий МБТ, за год инфицирует 5—10 человек из своего окружения [Соловьева В. А., 1981; Schmid R., 1980]. По данным G. Fauez, P. Lenenberger (1983), наиболее опасны в эпидемиологическом отношении больные с обильным бактериовыделением, установленным методом бактериоскопии. Они заражают до 50% лиц молодого возраста, находящихся с ними в тесном, преимущественно семейном контакте. Среди инфицированных в молодом возрасте примерно у 10% лиц в дальнейшем может развиться туберкулез.

Больные, у которых МБТ определяются только методом посева, особенно при однократном бактериовыделении, представляют меньшую эпидемиологическую опасность для окружающих [Рудой Н. М., 1978; Бобченко А. П., 1981; Рыбка Л. Н., Писаренко С. В., 1984; Grzybowski S., 1971]. Таким образом, необходимо учитывать степень массивности бактериовыделения у больных туберкулезом, быстрое количественное уменьшение в мокроте МБТ под влиянием лечения [Рудой Н. М., 1975; Рудой Н. М. и др., 1978].

В исследованиях, проведенных в Индии и США, показано, что, если через 2 нед после лечения число МБТ не превосходит 10% первоначального их числа и жизнеспособность составляет только 10% исходной, контагиозность таких больных не более 1%. Авторы этих работ высказали мнение о том, что контагиозность больных резко снижается уже через 2 нед после начала лечения [Chailleux E., 1980].

Пути развития инфекции в организме первично инфицированных людей достаточно изучены. В одних случаях при заражении МБТ в тканях находятся жизнеспособные особи возбудителя, а специфические тканевые реакции не возникают, туберкулиновые пробы отрицательные. Это явление скрытого (латентного) микробизма, описанное А. И. Каграмановым (1953), свидетельствует о проявлении высокой естественной резистентности организма к туберкулезной инфекции. Тем не менее в большинстве случаев МБТ, попавшие в организм человека, все же размножаются в тканях организма. В ответ на размножение микобактерий, клеточные компоненты которых являются антигенами, возникает специфическая сенсibilизация организма, появляются антитела, развивается повышенная чувст-

тельность замедленного типа и другие реакции Т-клеточного иммунитета.

Согласно современным представлениям, Т-лимфоциты и выделяемые ими лимфокины усиливают бактерицидную и бактериостатическую активность макрофагов. Такие активированные макрофаги не только подавляют размножение, но и разрушают захваченные МБТ [Авербах М. М. и др., 1974; Литвинов В. И. и др., 1976; Dannenberg A., 1986; Crowle A. et al., 1986].

Одновременно с сенсбилизацией организма, которая проявляется в виде положительной реакции на туберкулин, развивается воспаление в различных органах и тканях, т. е. формируется первичный туберкулез в разнообразных его проявлениях.

Формирование специфического морфологического очага инфекции происходит наиболее часто в легких в виде первичного комплекса, который в 90% случаев самопроизвольно заживает, в 5% — непосредственно переходит в хроническую фазу болезни, а в 5% может стать источником дальнейшего прогрессирования [Werner E., 1983]. Вторичные формы туберкулеза развиваются в иммунном организме иногда через продолжительный срок после первичного инфицирования. В большинстве случаев туберкулеза у взрослых источником развития вторичных форм являются зажившие очаги, отсевы, образовавшиеся при первичном инфицировании, в которых, однако, сохраняются МБТ. Этот факт был подробно изучен и описан в прежние годы [Струков А. И., 1948; Пузик В. И., 1950; Уварова О. А., 1953; Пузик В. И. и др., 1973] и в настоящее время [Пузик В. И., Уварова О. А., 1981; Пузик В. И., 1985].

Было открыто явление трансформации в таких очагах типичных микобактерий в измененные формы возбудителя (L-формы) [Дорожкова И. Р., Земскова З. С., 1973; Дыхно М. М. и др., 1980; Хоменко А. Г. и др., 1980; Земскова З. С., Дорожкова И. Р., 1984]. Помимо L-трансформированных микобактерий, выделены фильтрующиеся формы, подтверждена их генетическая связь с исходным штаммом МБТ человеческого типа и доказана способность ревертировать в типичные МБТ [Хоменко А. Г. и др., 1982, 1983; Голышевская В. И., 1984]. Доказана возможность длительного переживания микобактерий в макрофагах. После многих лет бессимптомного персистирования МБТ могут становиться источником активации вторичного туберкулеза [Ерохин В. В., 1985; Petersen K., 1983].

Возможно проникновение возбудителя туберкулеза в организм человека, уже перенесшего первичную туберкулезную инфекцию; это ведет к развитию заболевания при условии снижения естественного и приобретенного иммунитета.

О существовании индивидуальной резистентности к туберкулезу свидетельствует ряд фактов. Известно, что в зависимости от эпидемиологической ситуации большинство людей в течение жизни инфицируются туберкулезными микобактериями, но только некоторые из них заболевают туберкулезом. Исследователи отмечают, что в настоящее время только 4—15% инфицированных заболевают туберкулезом преимущественно в первые 1—2 года после заражения [Glassroth J. et al., 1980; Neumann G., 1980; Schmid P., 1980; Collins T., 1981].

J. Sutherland и соавт. (1982) рассчитали риск развития заболевания туберкулезом для лиц в возрасте от 15 до 69 лет на протяжении 5 лет после первичного инфицирования, который для мужчин составил 5,06%, для женщин — 5,85% ежегодно; после 5 лет при отсутствии реинфекции этот показатель составил 0,025% в год для мужчин и 0,002% для женщин.

Опасность инфицирования особенно велика для детей и взрослых, находящихся в близком контакте с больными, выделяющими МБТ, тем более если бактериовыделение постоянное и обильное [Рудой Н. М., 1975, 1978; Хоменко А. Г., 1975, 1981; Митинская Л. А. и др., 1984; Coulibaly N., 1981; Grzybowski S., 1982].

В. М. Борис и соавт. (1983) установили, что инфицированность детей из очагов туберкулезной инфекции с возрастом повышается и охватывает 38,9% детей 5—6 лет, 49,3% детей 10—11 лет и 58,2% подростков 15—16 лет. Инфицированность детей из очагов туберкулезной инфекции выше, чем здорового окружения в 15,6 раза в дошкольном возрасте, в 6,2 раза в школьном и в 6,3 раза в подростковом. Наиболее часто первичное инфицирование наблюдается в течение первого года контакта. Источником заражения чаще являются отцы (48,6%), реже — матери (21,8%), а также дедушки и бабушки (22,2%); другие источники составили 7,4%.

По данным С. М. Рослик (1980), инфицированность детей раннего и дошкольного возраста из очагов туберкулезной инфекции выше этого же показателя в соответствующих возрастных группах из здорового окружения в 7—8 раз, в 8—14 лет — в 3 раза, у подростков — в 2 ра-

за. Наибольшая частота инфицирования наблюдалась в очагах с массивным бактериовыделением у больного.

Изучение путей распространения туберкулезной инфекции имеет большое значение не только в очагах, где имеются бактериовыделители, но и в семьях с больными не-деструктивными формами туберкулеза. П. В. Хадеевой (1983) были установлены значительно более высокие показатели ежегодного инфицирования и инфицированности туберкулезом детей в семьях, где имелись взрослые с гиперергическими реакциями на туберкулин и остаточными посттуберкулезными изменениями в легких, по сравнению с такими же показателями у детей из здорового окружения.

Однако большинство детей и подростков при выявлении в семье бактериовыделителя все же остаются неинфицированными. По данным Л. А. Митинской и соавт. (1984), инфицированность среди детей, находящихся в контакте с впервые выявленным бактериовыделителем, составляет 30,6 %, среди контактирующих с больными рецидивом и хроническим деструктивным туберкулезом — 44,1 %.

V. Golli и соавт. (1981), проследив судьбу 33 больных рецидивным туберкулезом с бактериовыделением после завершенной химиотерапии, отметили, что из 25 лиц, находившихся с этими больными в контакте, 5 остались неинфицированными. Среди остальных туберкулинположительных лиц из контакта не отмечено случаев заболевания туберкулезом.

Н. Нага и соавт. (1982) приводят данные о том, что из 28 человек, находящихся в контакте с бациллярным больным, лишь у 6 на протяжении 2,5 лет был установлен туберкулез.

К. Kameda и соавт. (1979, 1980, 1983) наблюдали за лицами из семейного контакта с больными туберкулезом в течение 4 лет после выявления источника инфекции. В исследование были включены 1250 лиц из семейного контакта с 458 больными. Всего за 4 года было выявлено 48 заболевших, преимущественно на 1-м и 2-м году наблюдения.

Таким образом, согласно данным литературы, для лиц, находящихся в контакте с больными туберкулезом, имеет значение характер контакта, степень заразности больного, а также восприимчивость к туберкулезной инфекции, которая зависит от защитных свойств организма и неодинакова у разных людей.

Основное положение в учении о патогенезе туберкулеза основывается на признании значения в развитии этой болезни не одной причины, а комплекса экзогенных и эндогенных факторов. Это относится не только к первичному туберкулезу, но и к развитию вторичных форм болезни [Рабухин А. Е., 1976].

На основании современных эпидемиологических исследований, проведенных в ряде стран, доказано, что вторичный туберкулез развивается не более чем у 2—5% лиц, перенесших первичную инфекцию [Neumann G., 1980; Schmid P., 1980]. Вторичный туберкулез проявляется в развитии различных клинических форм, каждая из которых имеет свои клинические и патоморфологические особенности.

Туберкулез отличается клиническим полиморфизмом, что проявляется в развитии различных форм заболевания — от малых с бессимптомным течением до обширных деструктивных процессов в легких с выраженной клинической картиной, а также наличием туберкулезного процесса различной локализации в легких и других органах. Не решен вопрос, почему в одних случаях развивается очаговый туберкулез, в других — инфильтративный или другие клинические формы.

Среди впервые выявленных больных в настоящее время преобладает инфильтративный туберкулез легких, за счет уменьшения удельного веса очагового и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких [Полетаев С. Д. и др., 1978; Фишер Ю. Я. и др., 1982; Маргулис Н. Ю., 1984]. В различных регионах нашей страны частота инфильтративных форм туберкулеза легких составляет от 40,8 до 63,9% [Либенсон А. С., Моделевский Б. С., 1978; Янченко Е. Н. и др., 1981; Фирсова В. А., 1982; Гайдемоне Д. Т., 1984; Гафуров Г. и др., 1984; Кибардина З. А., Шванова Н. Н., 1984; Саин Д. О., 1984; Яценко Б. П., 1984]. В структуре заболеваемости подростков также преобладают вторичные формы туберкулеза [Митинская Л. А. и др., 1979], среди которых инфильтративный туберкулез легких составляет 34,5—38,3% [Фирсова В. А., Нечипорчук В. А. и др., 1983; Кшановский С. А. и др., 1984].

Однако течение процесса при одной и той же клинической форме туберкулеза может быть различным: от скрытого, без выраженных клинических проявлений, до развития прогрессирующих деструктивных процессов с массивным бактериовыделением. По данным Д. О. Саина и соавт. (1984), более чем у половины больных инфильтративным

туберкулезом легких наблюдалось относительно благоприятное течение процесса, у 42,8% больных были более тяжелые проявления болезни, из них у 38,1% больных — лобит, а у 4,7% — казеозная пневмония.

В развитии вторичного туберкулеза большая роль принадлежит факторам, снижающим реактивность организма. Это так называемые группы риска, изучению которых в настоящее время посвящены работы многих исследователей [Вильдерман А. М. и др., 1978; Рудой Н. М. и др., 1983; Krebs A., Claudio J., 1980; Steinbruck P., 1980; Horn J., 1982; Grzybowski S., 1982, 1983].

К группам риска относят не только лиц, контактирующих с бактериовыделителями и имеющих выраженные остаточные изменения в легких после излеченного туберкулеза, но и с заболеваниями, при которых туберкулез развивается наиболее часто: многократно повторяющиеся заболевания верхних дыхательных путей и легких, пылевые и другие профессиональные заболевания легких, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, психические заболевания, алкоголизм, болезни, требующие назначения кортикостероидных и цитостатических препаратов [Ковалева С. И., 1979; Смурова Т. Ф. и др., 1981; Рудой Н. М., 1983; Левтонова Е. В., 1984; Хоменко А. Г., 1984; Коровкин В. С., 1985; Frauth N., Schmid W., 1980; Horn J., Grzybowski S., 1982; Hermann H., 1983; Nemeth T., Vadasz J., 1983; Johnson J., 1984; Szalay G. et al., 1984].

Особую актуальность в настоящее время приобретает наблюдение за больными хроническим алкоголизмом, у которых заболеваемость туберкулезом в 18 раз превышает показатель заболеваемости среди всего населения. Страдающие хроническим алкоголизмом составили 42,8% всех контингентов больных деструктивным туберкулезом легких [Рудой Н. М., Чубаков Т. Ч., 1985].

Особое внимание уделяется группам риска, в которых наблюдаются здоровые люди, состоящие в семейном контакте с бактериовыделителями, так как риск заболевания таких лиц выше, чем остального населения [Рудой Н. М., 1979; Соловьева В. А., 1981].

По данным А. Е. Рабухина (1978), уровень заболеваемости туберкулезом взрослых, находившихся в контакте с бактериовыделителями, был почти в 5 раз выше среднего показателя всего населения.

Согласно данным Н. И. Тригуб (1984), заболеваемость подростков из бациллярного окружения в 10 раз выше по

сравнению с заболеваемостью подростков, не находившихся в контакте с бактериовыделителями. А. Di Gregoria и соавт. (1983) установили, что у 10% впервые выявленных больных был семейный контакт с бактериовыделителями.

Известно, что вторичные формы туберкулеза примерно в половине всех впервые зарегистрированных случаев заболевания формируются у лиц, относящихся к группам повышенного риска, в частности у наблюдавшихся в диспансере с остаточными изменениями в легких [Рудой Н. М. и др., 1978; Державин В. И., 1983; Иванова Е. С., 1984; Nagyova M., 1980; Leoncini B. et al., 1983].

Определенную роль в заболеваемости туберкулезом играет возраст. На нарастание удельного веса лиц пожилого возраста среди контингентов больных туберкулезом указывают ряд авторов. Некоторые исследователи объясняют большую частоту туберкулеза среди лиц пожилого возраста общими демографическими тенденциями: увеличением числа пожилых людей как в общей возрастной структуре населения, так и среди больных туберкулезом [Рабухин А. Е., 1978; Каланходжаев А. А. и др., 1983]. W. Stead, L. Rock (1981) считают, что с уменьшением числа источников инфекции все реже заболевают лица молодого возраста, и туберкулез становится болезнью пожилых. Максимум заболеваемости туберкулезом в развитых странах приходится на лиц пожилого возраста (65 лет и старше) как следствие обострения инфекции многолетней давности. W. Stead, L. Rock (1981), С. Yamonoto (1980), N. Miyaraki и соавт. (1983) считают, что объяснением этому факту может служить подавление иммунитета у пожилых в связи с атрофией тимуса, уменьшением образования Т-клеток и снижением их числа.

Отмечено также, что заболеваемость туберкулезом различна у мужчин и женщин. В настоящее время в большинстве экономически развитых стран заболеваемость туберкулезом мужчин более высокая, чем женщин. Данное явление, по мнению некоторых исследователей, зависит не только от биологических свойств организма, но и особенностей условий труда, влияния различных вредных привычек [Рабухин А. Е., 1978; Steinbruck P., 1980].

На протяжении последних десятилетий наблюдаются значительные изменения эпидемиологической ситуации, структуры заболеваемости и болезненности, клинического течения и исходов туберкулеза, морфологических тканевых реакций. Это явление, характерное не только для

туберкулеза, но и других заболеваний, обозначается в литературе термином «патоморфоз» [Кочнова И. Е., 1974; Пузик В. И. и др., 1973; Пузик В. И., Уварова О. А., 1980; Струков А. И., Соловьева И. П., 1980; Брауде В. И., 1983; Рабухин А. Е., 1983; Соловьева И. П., 1983; Яценко Б. П., 1984].

На проявление патоморфоза туберкулеза существенное влияние оказало улучшение социально-экономических и бытовых условий жизни. Кроме того, в результате проводимых лечебно-профилактических мероприятий (вакцинация ВСГ, специфическая химиопрофилактика, современные методы лечения и прежде всего химиотерапия) отмечается индуцированный, или терапевтический, патоморфоз [Рабухин А. Е., 1978; Яценко Б. П., 1984].

По мере развития научных исследований, появления новых методических подходов открываются возможности для изучения вопросов патогенеза многих неинфекционных и инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, с позиций наследственной предрасположенности. Эти новые подходы связаны, в частности, с достижениями клинической генетики [Бочков Н. П., Гинтер Е. К., 1981; Бочков Н. П., 1984].

В последние годы появились работы, посвященные изучению наследственных факторов при туберкулезе.

О роли генетических систем человека в различной чувствительности к туберкулезу свидетельствуют исследования, проведенные, в частности, на близнецах. В этих работах было показано, что частота заболевания туберкулезом обоих партнеров близнецовых пар была значительно выше среди монозиготных близнецов, чем дизиготных. Если среди всех обследованных близнецов заболеваемость составляла 19,3%, а дизиготных — 15,7%, то у монозиготных она была значительно выше — 33,3% [Comstock G., 1978].

Если рассматривать туберкулез с позиций генетики, то можно предположить, что он относится к группе многофакторных заболеваний, в предрасположенности к которым играет роль генетическая компонента. Это означает, что в основе различий в восприимчивости к туберкулезу, в реакциях организма на МБТ у разных людей могут лежать как генетические, так и средовые факторы.

Взаимодействие между известным инфекционным агентом (МБТ) и организмом человека целесообразно рассматривать с позиций наследственно обусловленной нормы реакции [Бочков Н. П., 1978], которая определяет исход

этого взаимодействия и является сугубо индивидуальной у каждого человека. Нормой реакции называются пределы количественного проявления наследственно обусловленной реакции организма на определенное средовое воздействие.

Многообразие клинических проявлений мультифакториальных заболеваний может отражать различную степень экспрессии полигенных факторов предрасположения, взаимодействующих с различными по силе факторами среды [Бочков Н. П. и др., 1977; Бочков Н. П., 1980; Ленц В., 1984; Харпер П., 1984].

Для оценки степени генетической предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям был предложен ряд моделей с аддитивным действием генов с пороговым эффектом [Falconer D., 1965; Edwards J., 1969; Carter C., 1969; Smith Ch., 1971]. D. Falconer (1965) при создании своей модели исходил из предпосылки, что нормальное распределение в популяции степени предрасположения к заболеванию создается за счет совместного вклада аддитивно действующих генов и множества трудноидентифицируемых, различных по эффекту факторов внешней среды.

Как сама концепция мультифакториальных заболеваний, так и соответствующие ей математические модели базируются на эпидемиологическом подходе, предполагающем знание характера распределения в популяции генотипов с разной подверженностью к заболеванию [Гинтер Е. К., 1982].

В настоящее время разработаны математические модели оценки корреляции между подверженностью мультифакториальным заболеваниям и номинальными признаками [Сергеев А. С., 1982, 1983]. Эти методы позволяют интерпретировать данные эпидемиологических исследований, в которых распространенность того или иного мультифакториального заболевания в популяции изучается в совокупности с патогенетически важными показателями, различными факторами риска (такими как возраст, пол), некоторыми генетическими маркерами и различными факторами среды. Анализ наследственного предрасположения к болезням с использованием вышеприведенных критериев проведен в отношении значительного числа мультифакториальных заболеваний с целью выяснения конкретных факторов риска их развития. Однако существующие модели были разработаны для неинфекционных болезней с наследственным предрасположением и не применялись для

изучения инфекционных заболеваний, в частности туберкулеза.

Выработка генетико-эпидемиологического метода исследования позволила подойти к изучению заболеваний с наследственным предрасположением на основе выяснения закономерностей их распространения в популяции и в семьях [Бочков Н. П., Гинтер Е. К., 1981; Сергеев А. С., 1984, 1986].

В отличие от общей эпидемиологии, изучающей закономерности распространения заболеваний среди населения различных климатогеографических зон, профессиональных и социальных групп населения, генетическая эпидемиология изучает закономерности распространения заболеваний в популяциях и семьях.

Такой подход при туберкулезе в современных условиях имеет важное значение. В связи с улучшением жизни населения, проведением комплекса социальных и профилактических противотуберкулезных мероприятий отмечается снижение заболеваемости, смертности от туберкулеза, уменьшение резервуара инфекции. С уменьшением риска экзогенного заражения все большее значение в патогенезе заболевания приобретают эндогенные факторы. Исследование естественной резистентности организма к туберкулезной инфекции, наследственных различий в возникновении, развитии и течении туберкулеза приобретает особенно важное значение в период спада туберкулезной эпидемии.

Комплексные клинические генетико-эпидемиологические и иммуногенетические исследования были проведены в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза МЗ СССР в условиях экспедиций в ряде регионов страны с различной этнической принадлежностью населения и эпидемиологической ситуацией по туберкулезу: в Узбекской ССР (в Ташкентской и Андижанской областях), Туркменской ССР (в Ашхабадской области), в 2 районах Молдавской ССР, а также в Москве и Московской области [Хоменко А. Г. и др., 1981, 1985; Чуканова В. П. и др., 1981, 1986; Литвинов В. И. и др., 1983, 1985].

Для выяснения роли наследственных факторов в развитии и течении туберкулеза легких использовались методы, которые применяются в настоящее время в клинической генетике [Бочков Н. П., 1981].

Клинико-генеалогический, или метод родословных, который основан на изучении частоты заболевания в семьях с указанием типа родословных связей между

184633
229781

членами родословной. Этот метод состоит из 2 этапов: составление родословных, генеалогического анализа.

Родословные составляются путем опроса родственников пробанда или самого пробанда (пробанд — это, как правило, больной, с которого начинается составление родословной; в работе, проводимой авторами, пробандами были больные активными формами туберкулеза легких).

Сбор сведений о семье начинается с пробанда. Дети одной родительской пары называются сибсами (братья — сестры). Описание родословных начинается с общих вопросов: фамилия, имя, отчество пробанда; дата рождения; национальность пробанда, его матери и отца; место рождения пробанда и его родителей.

Далее собираются сведения о детях пробанда, а затем о сибсах пробанда, его кровных родственниках по материнской линии (дети, сибсы и их дети, родители матери, их дети, внуки). По аналогичному плану собираются сведения об отце пробанда и его родственниках.

При изучении родословных и их записи в настоящее время используется наиболее распространенная символика родословных (рис. 1).

Для пояснения составления родословных приводится пример на рис. 2.

Фигуры в родословной располагаются по поколениям, каждое занимает отдельную строку и обозначается слева римской цифрой. Члены одного поколения нумеруются арабскими цифрами слева направо. Братья и сестры поколения размещаются в каждом поколении в порядке рождения.

Таким образом, каждый член поколения имеет свой шифр. Например, на рис. 2 пробанд — больная активным туберкулезом легких — II-4, ее мать I-1; отец: I-2, ее дети: III-3; III-6; III-7. Сын (III-6) болен туберкулезом. Сибс пробанда: II-1, II-3. Племянники: III-1, III-2 (больны туберкулезом); IV-1 — внук пробанда.

При составлении родословных учитывались все данные в отношении лиц, находившихся в контакте с больными туберкулезом, а также членов семей, не пребывающих с больными в непосредственном контакте.

При анализе семейного материала единицей наблюдения являлась семья, в состав которой входили братья и сестры (сибсы). При этом все сибсовые семьи были разделены на 2 группы по отношению к пробандам: I группа — первичные сибсовые семьи, в состав которых входил сам пробанд; II группа — вторичные сибсовые семьи, вы-

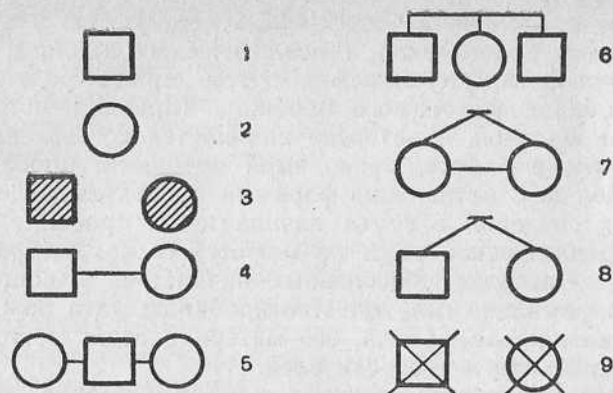


Рис. 1. Символика родословных.

1 — мужчина; 2 — женщина; 3 — пробанд; 4 — брак; 5 — повторный брак; 6 — сибсы; 7 — монозиготные близнецы; 8 — дизиготные близнецы; 9 — умершие; штрих — больные лица.

явленные благодаря пробанду, но не включающие самого пробанда. Например, дяди и тети пробанда по одной линии являются братьями и сестрами по отношению друг к другу и такая сибсовая семья представляла собой особую единицу наблюдения.

По способу включения сибсовых семей в анализ выделялись 2 типа отбора.

1. Неполный отбор, при котором семья отбиралась при наличии хотя бы одного больного сибса.

2. Полный отбор, когда сибсовая семья отбиралась через больного родителя.

Анализ распространенности заболевания в семьях проводился в зависимости от способа отбора: при неполном отборе первичные сибсовые семьи анализировались по простому методу сибсов для поодиочной регистрации, поскольку в таких сибсовых семьях был всегда только один пробанд; для вторичных сибсовых семей применялся апостериорный метод Холдейна [Haldane J., 1954].

При полном отборе распространенность туберкулеза определялась как отношение числа больных сибсов ко всем сибсам. В этом случае распределение заболевания было изучено среди детей: а) пробандов, б) пробандов и их больных родственников, в) здоровых сибсов пробандов.

При использовании клинко-генеалогического метода удастся проследить характер семейного накопления заболевания среди родственников различной степени родства

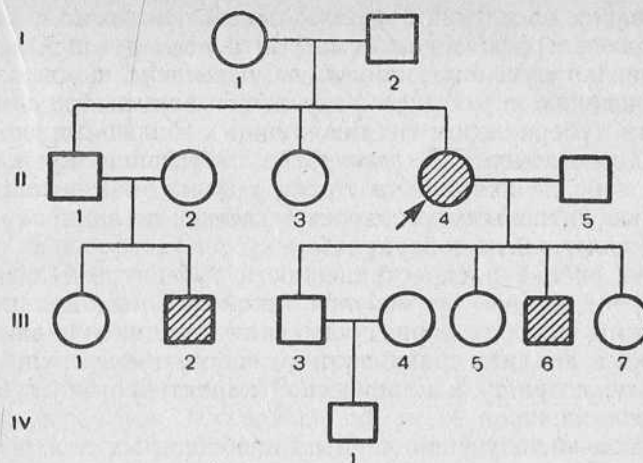


Рис. 2. Схема родословной (стрелкой обозначен пробанд, остальные обозначения те же, что на рис. 1).

и составить представление о типе наследования заболевания или отдельных признаков при наличии простого менделевского расщепления в поколениях.

Однако при изучении болезней с наследственным предрасположением, развитию которых способствуют многие причины как внешней, так и внутренней среды, такой семейный анализ является недостаточным.

Для того чтобы провести генетический анализ, необходимо сравнить частоту заболевания в семьях с частотой заболевания среди населения из той же этнической группы, т. е. применить метод генетико-эпидемиологический.

Этот метод позволяет сравнить распространенность заболевания в этнических группах (популяциях) и в семьях пробандов среди родственников различной степени родства для установления факта семейного накопления заболевания и анализа расщепления в семье по заболеванию. Чем выше отношение частоты заболевания среди родственников пробанда к частоте данного заболевания в популяции (этнической группе), тем больше роль наследственных факторов в развитии болезни.

Частота (распространенность) туберкулеза легких среди населения районов, где проводилось исследование, изучалась на основании сплошного флюорографического об-

следования населения с учетом показателя охвата населения флюорографическим осмотром с последующей экстраполяцией полученных данных на население, подлежащее обследованию в текущем году. Учитывались больные активным туберкулезом легких и лица с большими остаточными изменениями в легких, не состоявшие прежде на учете и не лечившиеся, а также контингенты диспансера: больные активным туберкулезом легких и лица с клинически излеченным туберкулезом.

При оценке распространенности туберкулеза легких в семьях пробандов применялся такой же подход.

Таким образом, при проведении генетико-эпидемиологического анализа сравнивались сопоставимые группы лиц по полу, возрасту и клинической характеристике туберкулеза легких.

С целью получения данных, необходимых для сегрегационного анализа числовых соотношений больных туберкулезом и здоровых лиц в семьях всего населения, проведено комплексное обследование 3 различных этнических групп (популяций) — узбекской, туркменской и молдавской, проживающих в различных климатогеографических зонах страны. Население этих районов проживает в данной местности на протяжении жизни не менее четырех поколений, как правило, среди населения имеются многодетные семьи (4—5 детей). Условия жизни и работы населения 3 обследованных популяций имеют определенные отличия. К ним относятся особенности труда и быта, питания, своеобразие традиций, обычаев и привычек. Имеются также отличия в эпидемиологических показателях по туберкулезу, в организации и проведении противотуберкулезных мероприятий.

Семейному обследованию предшествовало изучение эпидемиологической ситуации основных эпидемиологических показателей (заболеваемость, болезненность) в каждом районе, где проводилась работа.

Генетико-эпидемиологическое исследование проведено на материале обследования 522 семей, среди которых 269 обследованы в 2 районах Андижанской области, 117 — в 2 районах Молдавской ССР. В этих семьях пробандами были впервые выявленные больные туберкулезом легких. В Туркменской ССР обследовано 136 семей, пробандами в этих семьях были больные активным туберкулезом легких, как состоявшие на учете, так и впервые выявленные.

Было составлено 522 родословных, где пробандами являлись больные активным туберкулезом легких. В этих

семьях обследовано более 5000 родственников 1-й (дети, сестры, братья, родители) и 2-й (племянники) степени родства по отношению к пробандам, а также супруги пробандов, не состоявшие в кровном родстве с пробандами, но находившиеся с ними в семейном контакте.

Всем членам семей, вошедшим в родословные, проведено флюорографическое обследование.

В районах, где проводилось исследование, профилактическим флюорографическим обследованием было охвачено около 200 000 человек.

Клинико-генеалогический анализ, проведенный во всех этнических группах, позволил установить, что в семьях среди родственников пробандов были лица с наличием туберкулезных изменений в легких как с активными формами туберкулеза, состоявшие на учете диспансера в I и II группах, так и с большими остаточными изменениями в легких после перенесенного туберкулеза, наблюдавшиеся в III, VIIA и VIIБ группах учета. Активные формы туберкулеза легких среди родственников пробандов преобладали в возрасте 10—39 лет. В отличие от этого распределение частоты неактивных форм туберкулеза легких имело четкую тенденцию к повышению с возрастом, наибольшая частота больших остаточных изменений в легких отмечена в возрастных группах 40—59 лет.

Изучение распространенности заболевания туберкулезом легких в семьях пробандов среди родственников различной степени родства и сопоставление этих данных с частотой туберкулеза легких среди населения проводилось в 3 обследованных популяциях по единой методике. Изучение частоты заболевания в семьях пробандов проводилось отдельно: а) среди родственников 1-й степени родства с наличием у пробандов деструктивных изменений в легких и бактериовыделения, б) без наличия деструктивных изменений в легких, в) среди родственников 2-й степени родства, г) среди супругов пробандов.

Сопоставление частоты туберкулеза легких у родственников пробандов 1-й степени родства проводилось в зависимости от наличия или отсутствия семейного контакта с пробандами: а) с пробандами, у которых были деструктивные изменения и имелось бактериовыделение, б) с пробандами, у которых рентгенологически распад в легких не определялся и МБТ не были обнаружены.

Изучена также частота заболевания туберкулезом легких у родственников пробандов 2-й степени родства — детей здоровых сибсов (племянников) пробандов. Причем

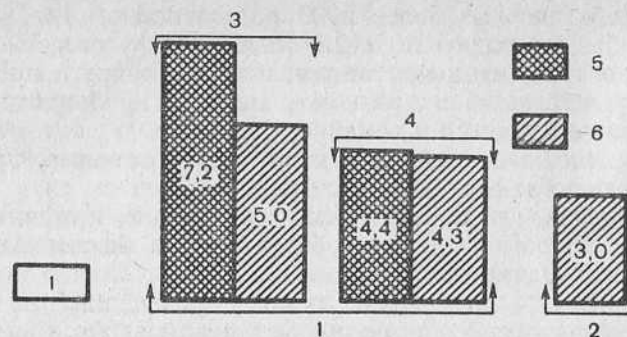


Рис. 3. Частота туберкулеза среди родственников пробандов.
1 — первая степень родства; 2 — вторая степень родства; 3 — Кав (+), БК (+); 4 — Кав (-), БК (-); 5 — контакт (+); 6 — контакт (-); цифры в столбиках — частота туберкулеза (%).

в анализ были включены только те семьи, которые не контактировали с пробандами и другими больными.

В результате проведенного исследования установлено семейное накопление туберкулеза среди различных групп родственников разной степени родства по отношению к пробандам (рис. 3).

На примере одной из обследованных популяций показано, что в семьях пробандов, которые болели деструктивными формами туберкулеза легких и являлись бактериовыделителями, частота туберкулеза легких среди родственников 1-й степени родства — детей, сестер, братьев, родителей пробандов — значительно превышала частоту заболевания среди всего населения не только при наличии семейного контакта (в 7,2 раза), но и при отсутствии тесного семейного контакта с пробандами (в 5 раз).

Частота туберкулеза легких в семьях, где пробанды болели малыми недеструктивными формами туберкулеза легких без установленного бактериовыделения, также была достоверно выше, чем среди населения сопоставимого возраста (в 4,3 раза) и была примерно одинаковой, независимо от контакта с пробандами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наряду с общеизвестными факторами внешней среды, и прежде всего заражением МБТ, в развитии и распространении туберкулеза легких определенная роль принадлежит наследственной предрасположенности к этому заболеванию.

При изучении частоты заболевания туберкулезом среди родственников пробандов 2-й степени родства (племянников пробандов), которые не состояли в семейном контакте

с пробандами и другими больными родственниками, установлено, что частота туберкулеза среди них превышала частоту заболевания среди населения соответствующего возраста в 2,5—3 раза. Учитывая более отдаленную степень родства и отсутствие внутрисемейного заражения, увеличение частоты заболевания в этой группе родственников в большей мере подчеркивает значение генетических факторов в семейном накоплении заболевания.

С другой стороны, поскольку данные о частоте заболевания среди супругов дают информацию о роли контакта во внутрисемейном заражении, была изучена заболеваемость туберкулезом среди супругов пробандов (пробанды болели деструктивными формами туберкулеза). В анализ не включались супружеские пары, которые вступали в брак, будучи больными туберкулезом.

Было установлено, что частота туберкулеза легких у супругов пробандов не имела достоверных различий по сравнению с частотой заболевания среди населения обследованных этнических групп. В то же время частота туберкулеза среди родственников 1-й степени родства, находившихся в контакте с пробандами, значительно превышала частоту заболевания у супругов.

Следовательно, риск заболевания туберкулезом среди родственников пробандов 1-й степени родства больше, чем у супругов, несмотря на наличие в обеих группах тесного семейного контакта с больными туберкулезом легких.

Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на этнические различия, разные условия труда, быта и других факторов внешней среды, характер распространения туберкулеза легких в семьях среди родственников пробандов 1-й и 2-й степени родства практически не отличался в узбекских, туркменских и молдавских семьях.

Последующее наблюдение в течение 5 лет за 124 семьями впервые выявленных больных туберкулезом легких, проведенное в узбекской популяции, показало, что в $\frac{1}{3}$ семей, в которых при первом обследовании туберкулез был только у пробанда, никто из родственников не заболел туберкулезом. В то же время в 6 семьях (4,8%), в которых в период первого обследования уже было несколько больных, за время наблюдения выявлены случаи заболевания активным туберкулезом легких, несмотря на то, что к моменту выявления у них заболевания у пробандов наступило клиническое излечение туберкулеза (рис. 4).

Анализ родословных свидетельствует о существовании различий в восприимчивости к заболеванию среди род-

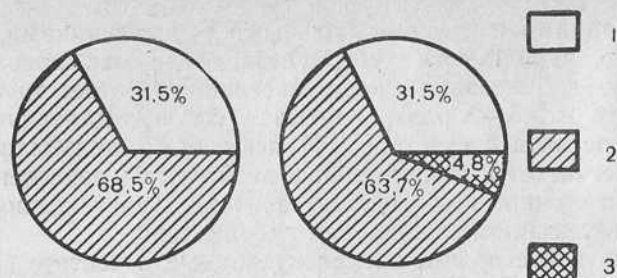


Рис. 4. Результаты 5-летнего наблюдения за семьями впервые выявленных больных туберкулезом.

1 — в семьях болен только пробанд; 2 — не менее 2 больных; 3 — заболели в течение 5 лет.

ственников пробандов — от высокой чувствительности, проявившейся в развитии различных форм туберкулеза, до резистентности, когда в условиях контакта с больными деструктивными формами туберкулеза легких с наличием бактериовыделения заболевания туберкулезом у родственников за годы наблюдения не наступило.

Таким образом, установленные в результате генетико-эпидемиологического исследования закономерности в характере накопления случаев заболевания туберкулезом легких в семьях свидетельствуют о том, что родственники 1-й и 2-й степени родства пробандов более подвержены заболеванию, чем лица из популяции в целом, в связи с наследственной предрасположенностью к туберкулезу.

Важным выводом, вытекающим из результатов проведенного исследования, является то, что среди кровных родственников больных туберкулезом легких риск развития туберкулеза значительно выше, чем среди всего населения.

Это позволило определить группы риска заболевания туберкулезом легких на основе генетико-эпидемиологического подхода в связи с наследственной предрасположенностью к туберкулезу. Группы риска составляют не только лица, находящиеся в семейном контакте с бактериовыделителями, но и кровные родственники больных деструктивным и недеструктивным туберкулезом, особенно 1-й степени родства, независимо от наличия или отсутствия контакта. Среди этих контингентов необходимо проводить профилактические мероприятия.

Результаты исследований имеют значение для планирования эпидемиологических мероприятий и профилактики туберкулеза.

РОЛЬ ГЕНОВ КОМПЛЕКСА HLA ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ¹

Туберкулез — заболевание, этиология которого известна давно; этиологическим фактором его является *M. tuberculosis* (у человека, как правило, человеческого, реже — бычьего вида). Туберкулез поражает различные органы и ткани, туберкулезная инфекция может иметь гематогенное или лимфогенное распространение. Следует отметить, что патогенез туберкулезной инфекции отличается у взрослых и детей. Имеются серьезные различия этого заболевания в зависимости от форм и локализаций. Вместе с тем важно подчеркнуть несколько общих моментов, имеющих прямое отношение к тем проблемам, которые рассматриваются в данной главе:

1) в организме человека и животных микобактерии захватываются макрофагами, разрушение микобактерии осуществляется в фаголизосомах, образующихся в цитоплазме макрофагов, с использованием внутриклеточной системы перекиси — галиды;

2) эти защитные механизмы эффективны далеко не всегда; сохранившиеся микобактерии и их измененные формы имеют свойство длительно внутриклеточно персистировать в макрофагах;

3) исход взаимодействия микобактерий и макрофагов в значительной мере зависит от механизмов приобретенного иммунитета и активации макрофагов;

4) главную роль в иммунном усилении антимикробактериальной активности макрофагов играют не антитела, а лимфокины — медиаторы, продуцируемые Т-лимфоцитами.

Говоря о роли генов HLA в восприимчивости к туберкулезной инфекции, необходимо остановиться на нескольких основных аспектах:

1. Изучение ассоциаций туберкулеза с антигенами

¹ Глава написана совместно с А. С. Садыковым.

HLA, причем отдельно с продуктами генов первого класса (гены локусов ABC) и второго класса (DR, DQ, DP).

2. Исследование сцепления в семьях заболевания туберкулезом с генами HLA.

3. Изучение влияния генов HLA на течение туберкулезной инфекции.

4. Исследование механизмов, через которые гены HLA воздействуют на восприимчивость к туберкулезу и течение этого заболевания.

2.1. Структура и функция комплекса HLA

Комплекс HLA (Human Leukocyte Antigens) расположен на хромосоме 6 человека слева от центромеры на расстоянии в 32 сантиморганиды, его размер примерно 2 сантиморганиды, что составляет 1/1000 всего генофонда [Bender K., 1986].

В комплекс HLA входят следующие локусы — слева направо к центромере: D/DR, B, C, A. В последние годы в области, где ранее предполагалось наличие локуса D/DR выделяют 3 отдельных локуса — DR, DQ (DC), DP (SB) [Möller G., 1985; Bodmer W., 1986].

Комплекс HLA, как и его аналоги у ряда животных, называют главным комплексом гистосовместимости, поскольку первой из обнаруженных функций таких комплексов является контроль трансплантационного иммунитета. Номенклатура комплекса HLA в течение более чем 30 лет, прошедших со времени обнаружения первых антигенов, кодируемых генами этого комплекса, несколько раз менялась. В настоящее время в комплексе HLA выделяют 3 локуса (A, B, C), кодирующие так называемые антигены I класса и локусы DR, DP и DQ, кодирующие антигены II класса. Гены I и II класса кодируют трансплантационные антигены. Считается, что основная биологическая функция продуктов генов комплекса HLA состоит в том, что антигены I класса регулируют и ограничивают взаимодействие между цитотоксическими Т-клетками и клетками-мишенями [Zinkernagel K. et al., 1979; Mc Michael A., 1980], а антигены II класса опосредуют распознавание антигенов и межклеточное взаимодействие, необходимое для генерации иммунного ответа [Kaufman J. et al., 1984; Guy R. et al., 1986]. Кроме того, в этом комплексе находятся гены III класса, кодирующие компоненты комплемента (C2, C4a, C4b, Bf), а также гены, контролирующие синтез изоферментов фосфофруктофураза (PFK3),

гликоксилазы (GLO), пепсиногена — 5 (Pg5), 21-гидроксилазы (21-OH) [Алексеев Л. П., 1985].

Следует подчеркнуть, что комплекс генов HLA является чрезвычайно полиморфной системой. Вероятно, далеко не все гены, входящие в комплекс HLA, обнаружены в настоящее время; аналогичным образом пока не идентифицированы все аллели известных генов.

Если в локусе В открыто более 40 аллелей, а в локусе А — более 20 (что составляет $\approx 98\%$ от всех возможных аллелей), то в локусе С известно только 8 (55%) аллелей. Относительно генов, кодирующих антигены II класса, в настоящее время известно 12 аллелей DR, 3DQ, 6DP [Albert E. et al., 1984].

Антигены I класса состоят из одной тяжелой цепи с молекулярной массой 44 000 дальтон (кодируемый геном HLA) и β_2 -микроглобулина (кодируемого геном, находящимся в хромосоме 15), который имеет молекулярную массу 11 600 дальтон. Тяжелая цепь имеет экстра- и интрацеллюлярные участки (молекулярная масса экстрацеллюлярного участка 34 000 дальтон). Антигены II класса (DR) не содержат β_2 -микроглобулина и состоят из 2 экстрацеллюлярно расположенных (α и β) цепей молекулярной массой 34 000 и 29 000 дальтон соответственно и γ -цепи молекулярной массой 35 000 дальтон, обеспечивающей внутриклеточный транспорт и сборку α - и β -цепей [Berassegrat B., 1981; Klein J. et al., 1983].

Антигены I класса находятся на самых различных ядерных клетках и тромбоцитах [Dausset J., 1981]. Антигены II класса, наоборот, обнаруживаются на В-лимфоцитах и макрофагах, но отсутствуют на неактивированных Т-лимфоцитах [Schwartz B., 1983; Daar A. et al., 1984; Gillis D. et al., 1986].

Хотя DR-антигены экспрессируются главным образом на В-лимфоцитах и значительно реже и в меньшем количестве обнаружены на Т-клетках, при активации Т-лимфоцитов антигены этого комплекса на них появляются в большом числе [Волгин А. Ю., Певницкий Л. А., 1982; Charron D. et al., 1979; Yu D. et al., 1980].

Существуют данные о том, что в области D/DR локализуется целый ряд разных локусов. Известны рекомбинации между генами D- и DR-локусов [Tosi K. et al., 1978].

Результаты популяционного и семейного анализа позволили получить данные о том, что гены локуса SB (сейчас DP) функционируют раздельно от DR. Их удается разде-

лить во вторичной смешанной культуре лимфоцитов (СКЛ) и в клеточно-опосредованной цитотоксичности [Shaw S. et al., 1981].

Гены области HLA-D/DR человека являются аналогом I-области системы H-2 мыши. При этом локус DQ соответствует субобласти I-A, а локус DR — I-E.

Не исключается возможность наличия и других генов в области D/DR. Так, продукты генов IRL-системы, выявляемые с помощью моноклональных антител IRL1 и IRL2, проявляются на бластных клетках; предполагается, что они ассоциированы с SB (DP)-локусом [Yarbrough W., 1982]. В области D/DR обнаружено наличие локуса BC [Marrari M. et al., 1982]. В комплексе HLA предполагается также наличие CD-локуса (кодирующего лимфоцитозависимую цитотоксичность) [Зарецкая Ю. М., Алексеев Л. П., 1978; Bach F. et al., 1977] и локуса, детерминирующего поверхностные маркеры Т-супрессоров [Feinboim L. et al., 1981].

В настоящее время имеются многочисленные данные о том, какие гены комплекса HLA играют роль во взаимодействии разных типов клеток. Так, антигены D/DR, SB (DP) ограничивают взаимодействие моноцит — Т-хелпер-индуктор [Berle E., Thorsby E., 1980; Naar D., Hegeron J., 1982], антигены A, B, C, DR — Т-киллер-мишень [Брондз Б. Д., 1987; McMichael A., 1978; Albrechtsen D. et al., 1979], антигены D/DR, DQ, DP — Т-супрессор — Т-хелпер-амплифайер [Брондз Б. Д., 1987; Sasportes M. et al., 1978; Thomsen M. et al., 1978; Leevi A. et al., 1982].

Антигены HLA наследуются по кодоминантному типу, т. е. оба гена (из сестринских хромосом) любого из локусов комплекса HLA проявляются одновременно.

Аллоантигены, кодируемые генами локусов A, B, C, DR, определяют серологическими методами, в первую очередь лимфоцито-токсическим тестом с использованием соответствующих антисывороток.

При трактовке результатов HLA-типирования следует иметь в виду, что антигены локусов A и B обладают перекрестной реактивностью и для оценки результатов типирования существуют специальные схемы [Зарецкая Ю. М., 1983; Snell J. et al., 1979].

Антигены некоторых локусов HLA (D, DP) определяются в клеточных тестах, в частности в смешанной культуре лимфоцитов.

Существуют 2 основных способа оценки связи HLA-генов и болезней — это изучение ассоциаций и сцепления.

В случае определения ассоциаций сравнивают частоту, с которой данный антиген встречается у больных каким-то заболеванием и в контрольной популяции.

При определении ассоциаций важно знать, что распределение антигенов HLA сильно отличается в разных популяциях и поэтому следует сравнивать данные по каждой популяции отдельно.

Показатели частоты встречаемости антигенов у больных и в контрольной популяции при определении достоверности различий сравнивают по критерию χ^2 .

Для получения достоверных данных определяют P_{cor} путем умножения p на число всех типированных антигенов.

Вычисляют также относительный риск (RR).

$$RR = f_n \times (1 - f_k) / f_k \times (1 - f_n),$$

где f_n и f_k — фракция лиц (больных или здоровых), у которых имеется данный антиген.

Существует относительный риск развития заболевания у индивидуумов, носителей данного антигена, по сравнению с теми лицами, у которых он отсутствует.

Ассоциации бывают положительные, когда определенный антиген с большей частотой присутствует у больных, и отрицательные, когда он у больных отсутствует или определяется с меньшей частотой.

2.2. HLA и туберкулез

Вероятно, первой работой в этой области, в которой получены положительные результаты, было исследование R. Selby и соавт. (1978), протипировавших по 10 антигенам локуса A и 17 локуса B 589 человек (канадцев), из которых 46 перенесли туберкулез. У 26 человек из этой группы (56,5%) был обнаружен антиген HLA-B8 (в контрольной популяции 20%, относительный риск 5,1; $p < 0,01$). Выявленные изменения встречаемости других антигенов не были статистически достоверными. Следует отметить, что в данном исследовании больные были подобраны на основании ретроспективных данных, а не бесспорных признаков туберкулеза, таких, например, как наличие бактериовыделения.

L. Al-Arif и соавт. (1979) типировали 60 больных туберкулезом и 100 здоровых лиц (американских негров) по 27 антигенам HLA локусов A и B и обнаружили у больных значительное повышение встречаемости антигена

B15 (20 против 3% в контроле). Повышение частоты этого же антигена (правда, слабо выраженное и статистически недостоверное) обнаружено в популяции индусов N. Mehra и соавт. (1980). Как указывают J. Glassroth и соавт. (1980), этот антиген в 8 раз чаще встречается у больных туберкулезом, чем у здоровых лиц.

J. Jiang и соавт. (1983) обследовали 101 больного туберкулезом легких, 36 больных туберкулезным менингитом и 310 здоровых лиц китайской национальности с помощью антисывороток к 23 специфичностям HLA локусов A и B. Авторы отмечают, что частота встречаемости антигена HLA-B27 у здоровых лиц ниже, чем у больных туберкулезом обеих групп (3,2, 10,9 и 11,0% соответственно). Частота антигена Bw35 была также резко снижена у здоровых лиц (6,1, 32,7, 50,0% соответственно). Частота антигена B15 была, наоборот, выше у здоровых, чем у больных (2,3, 7,9 и 11,1% соответственно), встречаемость антигена B5 была выше у здоровых лиц и больных туберкулезом легких, чем у больных туберкулезным менингитом.

Следует отметить, что B5, B15 и B35 — это перекрестно реагирующие антигены, которые имеют вместе с тем разное распределение в разных популяциях.

S. Partha и соавт. (1983) обследовали 63 больных туберкулезом (бактериовыделителей) и 59 здоровых лиц, подобранных по полу и возрасту из того же региона и этнической группы Индии (следует отметить, что это были лица не из того региона, где N. Mehra и соавт. обнаружили увеличение частоты антигена B15). Эти авторы выявили у больных увеличение частоты антигена HLA-B18 (29 из 63) по сравнению со здоровыми (8 из 59; $p < 0,01$).

А. Г. Хоменко и соавт. (1983, 1986), В. И. Литвинов и соавт. (1983, 1986), Л. Е. Пospelов и соавт. (1986), В. П. Чуканова (1986) провели изучение распределения антигенов комплекса HLA у больных туберкулезом легких и здоровых лиц в разных этнических группах нашей страны.

Всего в 5 популяциях по антигенам 3 локусов HLA (A, B, C) обследовано 707 больных активным туберкулезом легких и 1302 здоровых человека (контрольная группа). При подборе контрольной группы соблюдалось главное требование — соответствие по этнической принадлежности.

Для изучения характера распределения антигенов HLA у 131 больного туберкулезом легких в узбекской популяции (Андижанская область) полученные данные сопостав-

лены с частотой встречаемости соответствующих антигенов HLA у 255 здоровых лиц контрольной группы.

При сравнении частоты антигенов HLA локуса A у больных и у здоровых не выявлено достоверных различий.

Были обнаружены различия по частоте встречаемости антигенов локуса HLA-C (в частности, увеличение частоты антигена Cw1 у больных до 17,6%; у здоровых — 2%). Однако, поскольку в этом локусе обнаружена большая частота бланка, эти данные требуют осторожной трактовки. Термин бланк обозначает частоту генов, детерминирующих редкие варианты антигенов HLA, не выявляемые имеющимися антисыворотками, или еще неизвестные нам антигены. В это понятие входят также антигенные специфичности, контролируемые аллелями, находящимися у индивида в гомозиготном состоянии и выявляемые антисыворотками как одна специфичность. При исследовании распределения антигенов HLA локуса B выявлено увеличение частоты антигена B12 у больных туберкулезом легких по сравнению с контрольной группой (у больных — 17,5%, у здоровых лиц — 7,06%; $\chi^2=10,05$; $p<0,01$; относительный риск — 2,6). Антиген Bw40 достоверно реже встречался у больных (5,3%), чем у здоровых лиц (14,5%), $\chi^2=7,2$; $p<0,01$).

В туркменской популяции (Ашхабадская область) был обследован 101 больной активным туберкулезом легких, а также 250 здоровых лиц.

В локусе HLA-A выявлено увеличение частоты встречаемости антигена A2 у больных туберкулезом легких (54,4%) по сравнению с контрольной группой (40,0%), однако относительный риск равен 1,8 и не является значимым. Частота антигена HLA-Cw1 у больных туберкулезом по сравнению со здоровыми лицами также была выше (19,8% у больных и 4,2% у здоровых).

В локусе HLA-B выявлены достоверные различия в распределении антигена B12 у больных по сравнению со здоровыми лицами (у больных — 15,8%, у здоровых — 5,6%; $\chi^2=9,65$; $p<0,001$; относительный риск 3,17).

По другим антигенам локуса B в группе больных туберкулезом и в контрольной различий не выявлено.

Таким образом, в туркменской популяции, так же как и в узбекской, у больных туберкулезом легких была повышена частота антигена B12.

Было также обследовано 280 больных активным туберкулезом легких и 430 здоровых лиц, составивших контрольную группу жителей Москвы и Московской области.

При сравнении частот антигенов HLA-A и C в 2 обследованных группах выявлено достоверное снижение частоты антигена A10 у больных туберкулезом и повышение частоты встречаемости антигена Cw1 (13,9% у больных, 2,09% у здоровых лиц; $\chi^2=37,6$; $p<0,001$, относительный риск 7,58).

В локусе HLA-B антигены B5, B14 встречались достоверно чаще у больных, чем у здоровых (28,9 и 6,1% и 10,0 и 2,6% соответственно; относительный риск соответственно равен 2,25, 2,46).

Таким образом, в русской популяции у больных туберкулезом легких обнаружена ассоциация с иными, чем в узбекской и туркменской популяциях антигенами HLA. Обращает на себя внимание выявленная ассоциация повышенной частоты антигена Cw1 с заболеванием туберкулезом во всех 3 популяциях.

В молдавской популяции (Кишиневская область) при изучении распределения антигенов HLA у 110 больных туберкулезом и 207 здоровых лиц контрольной группы отмечено снижение частоты антигена HLA-A10 (17,3%) по сравнению со здоровыми лицами (32,8%; $\chi^2=8,7$; $p<0,01$). При анализе распределения антигенов B5 и B38 (31,8 — 13,6% и 14,5 — 3,4% соответственно; относительный риск равен 2,8 и 4,5 соответственно).

В армянской популяции (Ереванская область) было обследовано 99 больных туберкулезом и 155 здоровых лиц. Установлено, что и в этой популяции наиболее существенные различия во встречаемости антигенов HLA I класса у больных и здоровых лиц обнаружены в локусе В — у больных в этой популяции была повышена частота встречаемости антигена B12 (28,3% у больных, 12,3% у здоровых).

Таким образом, во всех 5 обследованных популяциях было обнаружено повышение частот ряда антигенов HLA у больных туберкулезом по сравнению со здоровыми лицами. В узбекской, туркменской и армянской популяциях у больных туберкулезом особенно существенно повышена частота антигена B12. В русской и молдавской популяциях отмечено повышение частоты антигена B5. Кроме того, у лиц русской национальности среди больных чаще выявляются антигены B14, B17, у молдаван — Bw38, а в армянской популяции — B35. В 3 популяциях, узбекской, туркменской, русской, отмечено увеличение частоты антигена Cw1 у больных туберкулезом по сравнению с контрольными группами.

Следовательно, во всех изучаемых популяциях установлена взаимосвязь между некоторыми генетическими маркерами системы HLA и восприимчивостью к туберкулезу, причем в разных популяциях — с разными антигенами.

В ряде работ показано снижение частоты некоторых антигенов HLA у больных по сравнению со здоровыми. В частности, об этом сообщено в цитированных выше исследованиях А. Г. Хоменко и соавт. (1986), В. И. Литвинова и соавт. (1986). S. Lee и соавт. (1976) отметили уменьшение частоты антигена HLA-B12 у корейцев, больных туберкулезом. Z. Jiang и соавт. (1983) у больных туберкулезом китайцев обнаружили уменьшение частоты антигена HLA-A19.

R. Сох и соавт. (1982) при HLA-типировании (по 25 антигенам локусов A, B, C) 100 больных туберкулезом мексиканцев испанского происхождения и 100 здоровых лиц (50 туберкулинположительных и 50 туберкулинотрицательных) той же национальности обнаружили у больных снижение встречаемости антигена B7 (больные — 6%, туберкулинположительные здоровые — 6%, туберкулинотрицательные — 22%) и B17 (больные — 0, туберкулинположительные — 4%, туберкулинотрицательные — 8%). Наоборот, антиген HLA-B15 чаще определялся у здоровых лиц (19, 10 и 4% соответственно). В другой работе, выполненной в той же этнической группе, L. Tegan и соавт. (1985) обследовали 50 больных активным прогрессирующим туберкулезом и 20 здоровых мексиканцев и обнаружили у больных снижение частоты антигенов A3 (0 и 13,0% в контроле; $p < 0,005$), A9 (18,4 и 35,0% в контроле; $p < 0,025$), B5 (8,2 и 22,0% в контроле; $p < 0,025$), B8 (0 и 7% в контроле; $p < 0,025$), B13 (0 и 7% в контроле; $p < 0,025$), B17 (0 и 5% в контроле; $p < 0,05$), B27 (0 и 7% в контроле; $p < 0,025$).

При трактовке этих результатов можно предположить, что существуют гены, сцепленные с HLA комплексом, которые обеспечивают более высокий уровень резистентности к туберкулезу. Однако этому в определенной мере противоречат данные работы R. Сох и соавт. (1982), в которой частота определенных генов HLA у больных туберкулезом и туберкулинположительных лиц ниже, чем у туберкулинотрицательных (вероятно, имеющих дефект клеточного иммунитета — главного механизма защиты от туберкулезной инфекции). Вместе с тем следует иметь в виду, что оценка туберкулиновой чувствительности проводилась небольшими дозами туберкулина и различия в частоте ука-

занных антигенов между туберкулинотрицательными и туберкулинположительными здоровыми лицами не были статистически достоверными.

В последние годы был выполнен также ряд работ, в которых исследованы ассоциации заболевания туберкулезом с антигенами DR-локуса.

S. Singh и соавт. (1983) провели типирование по антигенам локусов A, B, C и DR 124 больных туберкулезом бактериовыделителей в Северной Индии; контролем служили 109 здоровых лиц той же этнической группы, соответственным образом подобранные по полу и возрасту.

Не было выявлено каких-либо существенных различий в частоте встречаемости антигенов локусов A, B, C между больными и здоровыми людьми в данной популяции. С другой стороны, было обнаружено некоторое увеличение у больных туберкулезом встречаемости антигена DR2 (50,8 и 38,5% соответственно, RR — 1,6) и заметное снижение DRw6 (12,1 и 23,9%; $p < 0,05$). Интересно отметить, что частота антигенов DR2 и DRw6 в той же популяции изменялась и у больных лепрой — заболеванием также вызываемым микобактериями [de Vries R. et al., 1980].

M. Hafez и соавт. (1985) обследовали 42 нелеченых больных туберкулезом и 156 здоровых лиц (египтян); среди больных у 26 определялись незначительные изменения в легких, а у 16 — различные формы распространенного тяжелого процесса, включая первичный прогрессирующий туберкулез, кавернозный и диссеминированный. У всех больных были положительные туберкулиновые пробы и диагноз подтверждался бактериологически. 42 больных и 43 здоровых донора были типированы по антигенам A, B, C, DR. Установлено, что заболевание туберкулезом в египетской популяции ассоциируется с антигенами HLA-A2, B5 и DR5 (частота антигена A2 у больных 57,1%, у здоровых 9,3%; $p = 0,05$; B5 — у больных 40,5%, у здоровых 21,7%; $p = 0,05$; DR5 — у больных 26,2%, у здоровых 9,3%; $p = 0,05$).

Следует подчеркнуть, что у больных туберкулезом египтян антигены HLA-A2 и B5 находятся в неравновесном сцеплении. Авторы отмечают также, что, по данным литературы [Pariha S. et al., 1983], имеется ассоциация заболевания туберкулезом с другим генетическим маркером, находящимся в той же хромосоме 6, что и комплекс HLA — локусом фосфоглюкомутаза-1.

Chen Hong Nwang и соавт. (1985) приводят результаты типирования по антигенам локусов HLA-A, B 72 больных

туберкулезом и 54 инфицированных, но не заболевших негров, граждан США. Больные туберкулезом (45 человек) и инфицированные (41 человек) были типированы и по антигенам локуса DR. Не было обнаружено каких-либо различий при типировании по антигенам локуса A, антиген HLA-B5 чаще определялся у инфицированных, чем у больных (18,5 и 5,6% соответственно; $p=0,046$, $RR=0,26$), антиген DR5 чаще определялся у больных (37,8%), чем у инфицированных (14,6%; $p=0,037$, $RR=3,54$), наоборот, антиген DRw6 значительно чаще определялся у инфицированных, чем у больных (22 и 2,2%; $p=0,01$).

Авторы отмечают, что их данные (по результатам типирования по антигенам локуса B) не соответствуют данным L. Al-Arif и соавт. (1979). Однако у L. Al-Arif была другая контрольная группа (в которую вошли и инфицированные, и неинфицированные лица), кроме того, исследования проводились в разных регионах США, в которых популяция негров может быть неодинаковой по происхождению.

В. И. Литвинов и соавт. (1986), Л. Е. Поспелов и соавт. (1987) изучали распределение антигенов HLA локуса DR среди населения Советского Союза в 4 этнических группах (русские, армяне, туркмены, узбеки). Установлено, что во всех обследованных этнических группах у больных по сравнению со здоровыми лицами увеличена частота встречаемости антигенов HLA-DR2 и уменьшена DR3.

Эти данные заслуживают особого внимания, так как в тех же этнических группах заболевание туберкулезом ассоциируется с разными антигенами локуса B.

S. Singh и соавт. (1983) отметили существенное увеличение частоты бланка в локусе DR ($p<0,025$) у больных туберкулезом по сравнению со здоровыми лицами.

Аналогичным образом L. Tegan и соавт. (1985) обнаружили повышение частоты двойного бланка в локусе A (18 и 2,5% в контроле), B (16 и 1,5% в контроле) и DR (28 и 7% в контроле) (во всех случаях $p<0,0005$).

Авторы считают, что уменьшение концентрации HLA антигенов на поверхности лимфоцитов препятствует межклеточному взаимодействию, необходимому в процессе иммунного ответа, и, таким образом, отрицательно сказывается на восприимчивости к туберкулезу.

Вместе с тем в ряде работ не было обнаружено каких-либо различий во встречаемости антигенов HLA у больных туберкулезом и здоровых лиц [Rosenthal I. et al., 1973; Takata H., 1978].

Антигены HLA у больных туберкулезом в разных популяциях

Популяция	Число обследованных	Антигены, с которыми обнаружена ассоциация в %	р и относительный риск (RR)	Автор, год публикации
Немцы	119 больных	Не обнаружено		I. Rosenthal и соавт. (1972)
Корейцы		Снижение B12		S. Lee и соавт. (1976)
Канадцы	46 больных 543 здоровых	B8 Больные 56,5% Здоровые 20%	$p < 0,01$ RR=5,1	E. Selby и соавт. (1978)
Японцы		Нет различий		H. Takata (1978)
Негры США	60 больных 100 здоровых	B15 20% больные 3% здоровые		L. Al-Arif и соавт. (1979)
Индусы		B15	Недостаточно	N. Mehra и соавт. (1982)
Мексиканцы	100 больных 100 здоровых	Bw15 19% больные 10% здоровые туберкулин-положительные 4% здоровые туберкулин-отрицательные Снижение у больных B7 и B17		R. Cox и соавт. (1982)
Китайцы	101 больной 310 здоровых	Bw35 32,7% больные 6,1% здоровые Снижение у больных A19		Z. Jiang и соавт. (1983)

Индусы	124 больных 109 здоровых	DR2 50,8% больные 38,5% здоровые Снижение DRw6 12,1% больные 23,9% здоровые	RR=1,6 $p < 0,05$ $p < 0,05$	S. Singh и соавт. (1983)
Русские	280 больных 430 здоровых	B5 Больные 28,9% Здоровые 10,0% B14 Больные 6,0% Здоровые 2,6%	$p < 0,001$ $p < 0,001$	A. Г. Хоменко и соавт. (1983, 1986) B. И. Литвинов и соавт. (1986) Л. Е. Поспелов и соавт. (1986)
Туркмены	101 больной 250 здоровых	B12 Больные 15,9% Здоровые 5,6%	$p < 0,01$	
Узбеки	131 больной 255 здоровых	B12 Больные 17,6% Здоровые 7,1%	$p < 0,01$	
Молдаване	110 больных 207 здоровых	B5 Больные 31,8% Здоровые 14,5% Bw38 Больные 13,6% Здоровые 3,4%	$p < 0,001$ $p < 0,001$	
Индусы	63 больных 59 здоровых	B15 Больные 29 из 63 Здоровые 8 из 59	$p < 0,01$	S. Papiha и соавт. (1985)
Мексиканцы	50 больных 200 здоровых	Снижение A3, A9, B5, B8, B13, B17, B27		L. Teran и соавт. (1985)

Популяция	Число исследованных	Антигены, с которыми обнаружена ассоциация в %	р и относитель- ный риск (RR)	Автор, год публикации
Египтяне	52 больных 156 здоровых	A2 Больные 57,1% Здоровые 9,3% B5 Больные 40,5% Здоровые 21,7% DR5 Больные 26,2% Здоровые 9,3%	p=0,05 p=0,05 p<0,05	M. Hafez и соавт. (1985)
Негры	72 больных 54 инфицирован- ных (ABC) 45 больных и 41 ин- фицированных (DR)	Снижение B5 DR5 Больные 37,8% Инфицированные 14,6%	p<0,01 p=0,02 RR=3,54	Chen Hong Hwang и соавт. (1985)
Туркмены	96 больных 183 здоровых	DR2	p<0,01	Л. Е. Поспелов и соавт. (1986)
Узбеки	86 больных 80 здоровых	DR2	p<0,001	В. И. Литвинов и соавт. (1986)
Русские	137 больных 114 здоровых	DR2	p<0,001	
Армяне	99 больных 155 здоровых	DR2	p<0,001	

Суммарные данные о результатах большинства работ, посвященных изучению ассоциаций заболевания туберкулезом с HLA-специфичностями, представлены в табл. 1.

В проведенных исследованиях выявлено (см. табл. 1), как повышение частот некоторых антигенов локусов А; В (чаще всего В15, В5, В12) и С (чаще всего Сw1) у больных туберкулезом, позволяющее рассматривать эти антигены как маркеры предрасположенности к развитию туберкулеза, так и снижение частот других антигенов этих локусов, которые можно расценивать как маркеры, связанные с резистентностью к туберкулезу.

Важно отметить, что изменения у больных туберкулезом частот антигенов локуса HLA-B у родственных по происхождению народов (например, в узбекской и туркменской популяциях), по данным некоторых работ, сходны, но отличаются от таковых в неродственных по происхождению популяциях, что указывает на целесообразность обследования разных популяций для определения групп повышенного риска.

С другой стороны, в большинстве обследованных популяций определены ассоциации заболевания туберкулезом с одним и тем же антигеном локуса DR (DR2). Эти данные позволяют, во-первых, высказать предположение, что первичной является ассоциация заболевания туберкулезом с антигенами DR локуса, а ассоциация с антигенами других локусов выявляется за счет гаметной ассоциации. Во-вторых, поскольку в локусе HLA-DR не вызывает сомнения наличие генов иммунного ответа, можно предположить, что гены комплекса HLA оказывают влияние на восприимчивость к туберкулезу, регулируя силу иммунного ответа на микобактериальные антигены.

2.3. Семейный анализ сцепления генов HLA и восприимчивости к туберкулезу

При семейном анализе (в отличие от популяционного) изучают не ассоциацию заболевания с определенным маркером, а сцепление 2 признаков — в данном случае заболевания туберкулезом и гаплотипа HLA.

При изучении сцепления определяют совместную сегрегацию 2 признаков в семьях, для этого сравнивают их наследование в 2 последовательных поколениях и выясняют, насколько чаще выявляется совместное их наследование по сравнению со случайным распределением.

Сцепление оценивают лод-методом (lod scores), определяя перевес в соотношении сцепленных признаков над несцепленными. Другой подход заключается в изучении отклонений от ожидаемого (мен-

делевского) распределения гаплотипов у больных сибсов (1:2:1) [Hors J., Dausset J., 1974].

Для этих целей применяют также конкордантный анализ [Berberich V., 1983], который позволяет вместе анализировать материал обследования разных семей, независимо от предположений о пенетрантности и моделей наследования.

Имеются лишь единичные работы, свидетельствующие о том, что в семьях происходит неслучайная передача HLA-специфичностей от больных туберкулезом родителей к больным детям; в этих работах приводятся также другие доказательства сцепления заболевания туберкулезом с HLA-антигенами.

Л. Е. Поспелов и соавт. (1986), В. П. Чуканова (1986) при изучении распределения антигенов HLA в семьях больных туберкулезом использовали несколько методических подходов. Для проверки гипотезы о неслучайном наследовании антигенов HLA в семьях со здоровыми родителями, а также с одним больным туберкулезом легких родителем, больными и здоровыми детьми было изучено отклонение распределения родительских гаплотипов от менделевского расщепления. Теоретически в соответствии с законами Менделя 50 % родных братьев и сестер должны иметь совпадение по одному из гаплотипов HLA, в 25 % случаев сибсы будут отличаться по антигенам обоих гаплотипов, совпадение по обоим гаплотипам HLA должно составить 25 %, т. е., если нет связи между HLA и заболеванием туберкулезом, среди больных сибсов соотношение гаплотипов HLA должно быть 1:2:1. При наличии сцепления заболевания с одним или несколькими генами комплекса HLA, соотношение наследуемых гаплотипов может быть изменено. Степень соответствия полученных наблюдений с теоретически ожидаемым результатом оценивалась путем статистической оценки с помощью критерия χ^2 .

В соответствии с данной гипотезой проведено изучение распределения гаплотипов HLA локусов А и В у родителей и детей в 30 многодетных ядерных семьях, из которых в 6 семьях оба родителя здоровы, в 12 был болен туберкулезом один родитель и один ребенок и в 12 туберкулезом легких болен один из родителей и 2 детей.

В 6 семьях, в которых родители были здоровы, было 28 детей, среди которых 16 болели активным туберкулезом легких. Распределение гаплотипов HLA в этих семьях представлено в табл. 2, из которой видно, что число сочетаний гаплотипов у 28 детей в семьях составляет 55. Наблюдаемое распределение составило 10:24:21, т. е. в

10 парах сочетаний у детей не было совпадений гаплотипов, 24 пары сочетаний имели общий гаплотип, 21 пара была гаплоидентичной.

Таблица 2

Распределение гаплотипов HLA в семьях со здоровыми родителями

Число детей в семье (S)	Число семей с S детьми	Число сочетаний гаплотипов по 2			Сумма частот
		0	1	2	
3	1	0	0	3	
4	2	3	5	4	
5	1	3	6	1	
6	2	4	13	13	
		10	24	21	55
		13,75	27,5	13,75	55

$$\chi^2 = (O_1 - E_1)^2 / E_1 + (O_2 - E_2)^2 / E_2 + (O_3 - E_3)^2 / E_3 = (10 - 13,75)^2 / 13,75 + (24 - 27,5)^2 / 27,5 + (21 - 13,75)^2 / 13,75 = 5,287 \quad (p > 0,05).$$

Полученное распределение гаплотипов (13,75 : 27,5 : 13,75) практически соответствует ожидаемому (0,25 : 0,5 : 0,25) ($\chi^2 = 5,2987$; $p > 0,05$)¹. Тем не менее отмечается тенденция к неслучайному распределению антигенов HLA в семьях с несколькими больными туберкулезом детьми, у которых родители в момент обследования туберкулезом не болели; обращает на себя внимание увеличение частоты гаплоидентичности среди больных sibсов в этих семьях.

При изучении распределения гаплотипов HLA в 12 семьях с одним больным родителем и одним больным ребенком также не обнаружено достоверного различия наблюдаемого и ожидаемого распределения гаплотипов (табл. 3) (всего в 12 семьях было 45 детей, из которых 12 были больны активным туберкулезом легких).

Иные результаты были получены при анализе распределения родительских гаплотипов в семьях, где, кроме одного из родителей, болели туберкулезом 2 детей (таких семей было 12). Число sibсов в этих семьях было равно 51, из них 24 были больны активным туберкулезом легких; не болевших туберкулезом sibсов было 27 человек: в 8 семьях было не менее 2 здоровых детей, в 4 — по одному (табл. 4).

Из данной таблицы видно, что имеется значительное отклонение в распределении гаплотипов в семьях, где болен туберкулезом один из родителей и 2 детей. По сравнению с ожидаемым отмечено уменьшение частоты несовпа-

¹ χ^2 в семейном анализе высчитывается при 2 степенях свободы.

дающих гаплотипов — 16 (18%), а также полуидентичных гаплотипов — 39 (43,8%). В то же время сочетание одинаковых гаплотипов у детей превышало ожидаемое в 1,5 раза (38,2% по сравнению с ожидаемыми 25%). При оценке полученных данных по критерию χ^2 установлены достоверные различия между фактически полученными и теоретическими данными ($\chi^2=8,63$; $p<0,0025$).

Таблица 3

Распределение гаплотипов HLA в семьях с одним больным родителем и одним больным ребенком

Число детей в семье (S)	Число семей с S детьми	Число сочетаний гаплотипов по 2			Сумма частот
		0	1	2	
3	4	4	6	2	
4	7	4	23	15	
5	1	1	6	3	
		9	35	20	64
		16	32	16	64

$$\chi^2 = (9-16)^2/16 + (35-32)^2/32 + (20-16)^2/16 = 4,34 \quad (p>0,25),$$

Таблица 4

Распределение гаплотипов HLA в семьях с одним больным родителем и двумя больными детьми

Число детей в семье (S)	Число семей с S детьми	Число сочетаний гаплотипов по 2			Сумма частот
		0	1	2	
3	4	2	4	6	
4	2	2	4	6	
5	5	10	22	18	
6	1	2	9	4	
		16	39	34	89
		22,25	44,5	22,25	89

$$\chi^2 = (16-22,25)^2/22,25 + (39-44,5)^2/44,5 + (34-22,25)^2/22,25 = 8,63 \quad (p<0,0025).$$

Кроме того, при анализе распределения гаплотипов только среди 24 больных sibсов (по 2 больных в каждой семье) оказалось, что только у 2 из них (8,3%) гаплотипы были разные, т. е. наблюдалось снижение частоты таких гаплотипов по сравнению с ожидаемой (25%); число больных sibсов с полуидентичными гаплотипами было 6 (25%), что в 2 раза меньше по сравнению с ожидаемым. В то же время 16 человек (66,7%) имели одинаковый гаплотип, что намного чаще, чем ожидалось.

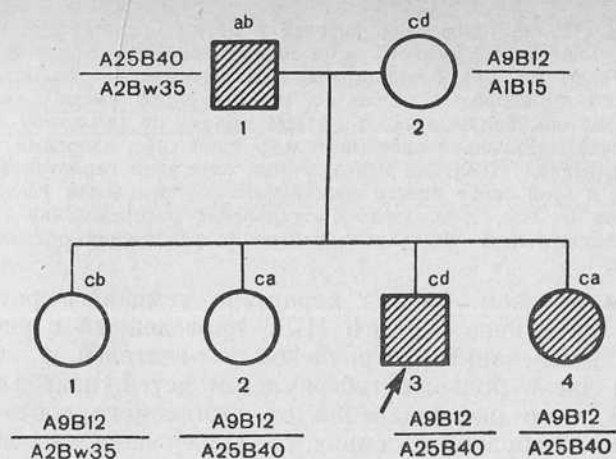


Рис. 5. Схема родословной больного П. (обозначения те же, что на рис. 1).

Полученные данные позволяют считать, что в семьях, где болен туберкулезом легких один из родителей, а также 2 детей, неслучайное распределение гаплотипов HLA свидетельствует о сцеплении генов этой системы с заболеванием туберкулезом легких.

В качестве примера распределения гаплотипов в семьях с одним больным туберкулезом родителем и 2 больными детьми можно привести следующее наблюдение (рис. 5).

Семья обследована в 1981 г. Болен отец, у которого инфильтративный туберкулез легких выявлен в 1979 г. Рентгенологически полость распада в легких не определялась, микобактерии туберкулеза методом бактериоскопии и посева не были обнаружены. В результате проведенного лечения туберкулостатическими препаратами наступило рассасывание инфильтрации. С диагнозом: очаговый туберкулез легких в фазе рассасывания и уплотнения, через год после окончания основного курса лечения переведен во II группу диспансерного учета. Мать (I-2) здорова. Флюорографически изменения в легких не определяются. Туберкулиновая реакция на 2 ТЕ — 10 мм. В семье 4 детей, 2 из которых больны туберкулезом легких. У сына 1962 г. рождения, который в данной родословной является пробандом (II-3), очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации, БК—, выявлен при флюорографическом обследовании населения в 1981 г. Его сестра 1957 г. рождения перенесла очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации, БК—, в 1978 г., в 1981 г. наблюдалась в III группе учета. Двое сибсов пробанда (II-1 и II-2) туберкулезом не болеют. При флюорографическом обследовании в 1981 г. изменений в легких у них не было обнаружено. Реакция Манту с 2 ТЕ у сибса 1968 г. рождения (II-1) — 5 мм, у сибса 1965 г. рождения (II-2) — 7 мм.

Распределение гаплотипов от родителей к детям представлено в родословной. Гаплотипы больного отца ab, матери — cd. Больные дети гаплотипичны (ca, ca), оба они получили гаплотип «a» от больного отца. Гаплотипы здоровых sibсов cb, ca. Все sibсы имеют одинаковый гаплотип «с», полученный от матери, однако по гаплотипу «a» и «с» идентичен с больными sibсами только один sibс, здоровый в период обследования (II-2). Из 6 возможных сочетаний гаплотипов среди 4 детей в этой семье вместо ожидаемого распределения 1,5:3:1,5 наблюдалось 0:3:3, т. е. имеется отклонение распределения гаплотипов от теоретически ожидаемого в сторону увеличения одинаковых гаплотипов.

Таким образом, анализ характера семейного распределения гаплотипов системы HLA, проведенный с учетом наличия заболевания туберкулезом у родителей, а также с учетом числа больных туберкулезом детей, показал отклонение этого распределения от ожидаемого соотношения главным образом в семьях, где болен один из родителей и 2 детей. Это отклонение наблюдалось в сторону накопления частоты гаплотипичности, что может указывать на роль дозы гена восприимчивости к туберкулезу в развитии заболевания. Иными словами, можно говорить об увеличении частоты гомозигот по предполагаемому гену восприимчивости в семьях больных туберкулезом, т. е. если существует ген чувствительности к туберкулезу (а об этом косвенно свидетельствуют популяционные, семейные и экспериментальные исследования), то его «двойная доза» у гомозигот может явиться критической и обеспечить особо высокий риск заболевания туберкулезом.

Для анализа распределения гаплотипов HLA в семьях Л. Е. Поспелов и соавт. (1986), В. И. Литвинов и соавт. (1986), В. П. Чуканова (1986) также использовали статистический метод E. Neijenhuis, который R. de Vries и соавт. (1976) применили в сходных исследованиях в семьях больных лепрой. Критерием для отбора в соответствии с данным методом служило наличие в семье по крайней мере 2 больных туберкулезом легких sibсов и не менее 2 здоровых sibсов старше, чем самый молодой из заболевших туберкулезом.

Наблюдаемая разница между числом больных sibсов с одним или другим родительским гаплотипом сравнивалась с ожидаемой частотой для случайного распределения. Вероятность получения заболевшим sibсом какого-либо гаплотипа родителя обозначали F (для каждой семьи разной величины различными могут быть и значения F). Предполагаемое случайное распределение ожидаемой частоты вычисляли из треугольника Паскаля (табл. 5).

Таблица 5

Оценка сегрегационных характеристик с использованием коэффициента биномиального распределения (треугольника Паскаля)

Число sibсов	Показатели				
	a, b	F	P	f	V (f)
2	2,0 } или 0,2 }	2	0,5 } или 0,5 }	1	1
	или 1,1 }	или 0			
3	3,0 } или 0,3 }	3	0,25 }	1,5	0,75
	или 2,1 }	или 1	или 0,75 }		
	или 1,2 }				

Если гаплотипы родителя обозначить как А и В, тогда а — число больных sibсов с гаплотипом А, b — число больных sibсов с гаплотипом В; наблюдаемая частота — $F = (a - b)$; Р — предполагаемая вероятность заболевания; $V(f)$ или V^2f -варианса f; f — ожидаемое значение $F = \sum P_i F_i (i - 1)$.

Уравнение для подсчета $\chi^2 = \{[\sum F - \sum f] - 0,5\}^2 / \sum V(f)$.

Соответствие оценки Р дает возможность получения результатов, предполагающих случайную сегрегацию. Преимущество метода заключается в том, что он дает возможность объединить данные обследования sibсов при различном их числе в семьях.

Были проанализированы результаты HLA-типирования 11 семей из узбекской и туркменской этнических групп. Всего в семьях было 48 детей, из которых 25 страдали туберкулезом легких, число детей в семьях варьировало от 4 до 8. В 3 семьях было по 3 больных детей, в остальных 8 семьях — 2. В 4 семьях туберкулезом легких был болен один родитель, в одной — оба, в 6 семьях родители не болели туберкулезом. У подавляющего большинства детей (у 18 из 25) был активный туберкулез легких (причем у 6 из 18 — в фазе распада с наличием бактериовыделения), еще у 6 из 25 больных — клинически излеченный

очаговый и инфильтративный туберкулез легких, 1 человек был с большими остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза. Распределение родительских гаплотипов HLA у больных сибсов представлено в табл. 6. Гаплотипы отца условно обозначали «а», «b», матери — «с» и «d». В таблице представлены гаплотипы всех родителей, как болеющих туберкулезом, так и здоровых (в отношении туберкулеза), а также гаплотипы всех больных детей. В 7 семьях из 11 все больные сибсы имели одинаковые гаплотипы. В одной семье (№ 10) с 3 больными детьми 2 из них имели одинаковые гаплотипы и оба имели по одному общему гаплотипу с третьим больным сибсом. Следовательно, гапloidентичными были 17 сибсов из 25. В 2 семьях (№ 5 и 6) 2 пары сибсов имели различные гаплотипы. В 3 семьях сибсы отличались по одному гаплотипу (№ 1, 5, 10). Таким образом, в наблюдаемых семьях отмечается значительное увеличение числа больных детей с одинаковыми гаплотипами (у 17 из 25 больных — в 68% случаев). В 19 семьях, где было не менее 2 здоровых детей, одинаковые гаплотипы имели 10 человек (52,8%).

Таблица 6

Распределение родительских гаплотипов у больных сибсов

№ семьи	Мать		Отец		Дети	
	туберкулез	гаплотип	туберкулез	гаплотип	туберкулез	гаплотип
1	—	cd	—	ab	2	ca, cb
2	+	cd	—	ab	2	ca, ca
3	+	cd	+	ab	2	cb, cb
4	—	cd	—	ab	3	ca, ca, ca
5	—	cd	—	ab	3	da, cb, db
6	—	cd	—	ab	2	ca, db
7	—	cd	+	ab	2	ca, ca
8	—	cd	+	ab	2	ca, ca
9	—	cd	—	ab	2	da, da
10	—	cd	+	ab	3	ca, ca, da
11	—	cd	—	ab	2	da, da

Результаты оценки сегрегационного анализа родительских гаплотипов HLA у больных легочным туберкулезом сибсов представлены в табл. 7.

В семьях, где хотя бы один из родителей болел туберкулезом, значения $\Sigma F > \Sigma f$, что говорит о неслучайном распределении гаплотипов у больных сибсов ($\chi^2=6,26$;

$p < 0,05$). Это означает, что гаплотипы больных родителей распределяются между больными детьми чаще, чем ожидается (при случайном распределении $\Sigma F = \Sigma f$). При включении в анализ обоих родителей, независимо от того, здоровы они или больны туберкулезом, т. е. при анализе распределения родительских гаплотипов из всех семей между больными сибсами также были выявлены значительные различия между значениями ΣF (38) и Σf (24) ($\chi^2 = 6,61$; $p < 0,05$). Эти данные показывают, что больные сибсы имеют идентичный гаплотип более часто, чем при случайном распределении.

Таблица 7

Вероятность передачи родительского гаплотипа HLA больным туберкулезом сибсам

Сегрегационный анализ по:	№ семей	ΣF	Σf	ΣV^2f	χ^2	P
а) Больному родителю	2, 3, 7, 8	13	6,5	5,75	6,26	$< 0,05$
б) Обоим родителям	I—II	38	24	20,0	6,61	$< 0,05$
в) Здоровому родителю:						
1. Оба родителя здоровы	1, 4, 5, 6, 9, 11	18	14	11	1,11	$> 0,05$
2. Другой родитель болен туберкулезом	2, 7, 8, 10	7	4,5	3,75	1,07	$> 0,05$

В тех случаях, когда сегрегационный анализ проводили, оценивая распределение гаплотипов у детей только от здоровых родителей, значение ΣF также было выше Σf , однако это превышение было незначимым ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты сегрегационного анализа распределения антигенов HLA, проведенного в ядерных семьях, позволяют предположить, что совместно с генами системы HLA может передаваться по наследству фактор, влияющий на восприимчивость к туберкулезу. Этот предполагаемый генетический фактор находится или в системе HLA, или тесно с ней сцеплен. Его фенотипические проявления пока выявить не удастся. Возможно, что это ген иммунного ответа, который находится в системе HLA.

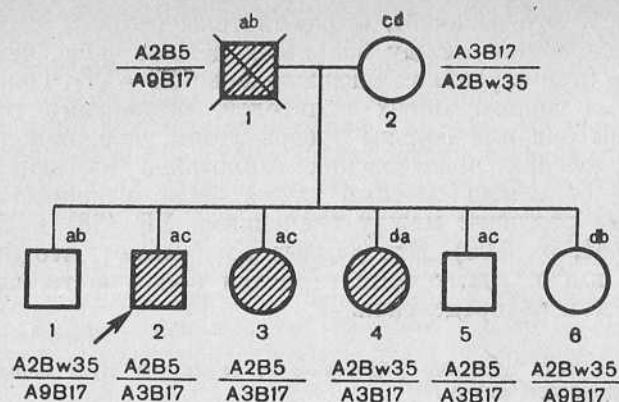


Рис. 6. Схема родословной больного А. (обозначения те же, что на рис. 1).

В качестве примера распределения гаплотипов в семье от родителей к детям в случае, если один из родителей и несколько детей больны туберкулезом, приводим следующее наблюдение (рис. 6).

Родословная больного А., 1952 г. рождения, жителя Ашхабадской области.

У больного 1962 г. рождения, который является пробандом (II-2), при профилактическом флюорографическом обследовании в декабре 1981 г. выявлен очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации, БК—. Отец умер от прогрессирующего туберкулеза легких в 1968 г. (его гаплотипы определены по гаплотипам его детей). Мать пробанда здорова. В семье 6 детей, 3 из них, включая пробанда, в разные годы заболели туберкулезом легких. У сестры пробанда 1954 г. рождения (II-3). В 1977 г. был выявлен очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации, БК—. В результате проведенного лечения наступило клиническое излечение процесса. С 1980 г. наблюдается в III группе диспансерного учета. Другая сестра пробанда 1956 г. рождения (II-4) была выявлена впервые в 1974 г. с туберкулезом правого легкого без распада и бактериовыделения. В том же году произведена резекция верхней доли правого легкого. Диагноз подтвержден при гистологическом исследовании резецированного материала. В настоящее время снята с учета. Все здоровые сибсы пробанда (II-1, II-5, II-6), а также мать (I-2) обследованы флюорографически в 1982 г. При изучении гаплотипов у детей оказалось, что у пробанда и его сестры, болевшей туберкулезом легких (II-3), оба гаплотипа НЛА были одинаковыми; сестра, оперированная по поводу туберкулемы (II-4), была с ними идентична по одному гаплотипу «а», полученному от отца. Двое здоровых сибсов (II-1, II-6) имели одинаковые гаплотипы, сестра (II-5) была гаплоидентична с пробандом и одной из болевших туберкулезом сестер (II-3). Соотношение распределения гаплотипов среди трех больных детей в этой семье: 0:4:2, что свидетельствует об отклонении от случайного распределения. Та-

кое же заключение можно сделать при оценке распределения гаплотипов HLA у больных детей по методике R. de Vries и соавт. (1979). Получены следующие оценки частот: $F=4$, $i=3$, $F>i$.

Анализируя приведенное наблюдение, необходимо отметить, что в семье был больной, который длительное время болел деструктивным туберкулезом легких и умер от него. Его жена и 6 детей находились с ним в тесном семейном контакте, однако первый случай туберкулеза среди детей выявлен через 6 лет после смерти отца, 2 других детей заболели в последующие годы. В семье еще 3 детей, которые не больны туберкулезом. Эти данные свидетельствуют о том, что дети в семье значительно отличаются по восприимчивости к туберкулезу. Характер распределения гаплотипов детей, больных туберкулезом легких, приведен в качестве примера расчетов, которые обобщались по материалам общей выборки семей, включенных в данный вид анализа.

В. П. Чуканова (1986) для изучения распределения антигенов в семьях использовала также метод L. Weitkamp (1981), который позволяет провести анализ наследования гаплотипов как больными, так и здоровыми sibсами от больных и здоровых родителей.

L. Weitkamp (1981) применил этот метод для изучения ассоциации антигенов HLA (локусов A и B) в семьях больных сахарным диабетом и рассеянным склерозом. Допуская, что гены, обуславливающие восприимчивость к мультифакториальному заболеванию, тесно сцеплены с системой HLA, автор выдвинул ряд предположений, среди которых В. П. Чуканова на имеющихся наблюдениях проверила следующее: в семьях, в которых болен один из родителей, здоровые sibсы больных индивидов могут иметь одинаковый с больным sibсом гаплотип от здорового родителя менее чем в 50% случаев, в то время как пораженные sibсы будут чаще иметь одинаковый гаплотип, полученный от здорового родителя. Этот эффект, вероятно, будет более выражен в семьях с 2 больными детьми, чем в семьях, где есть один больной ребенок. Это предположение автор гипотезы связывает с тем, что в таких семьях больной родитель может иметь 2 гена восприимчивости к заболеванию, связанных с HLA, а здоровый родитель — только один такой ген.

Было проведено изучение распределения гаплотипов HLA между здоровыми и больными туберкулезом sibсами в 28 семьях, в которых один из родителей болел туберкулезом легких. В 14 из 28 семей туберкулез легких был у одного из родителей и у одного из детей. В одной из этих семей было 2 детей, в четырех — 3, в восьми — 4, в одной семье было 5 детей. Всего в этих семьях был 51 ребенок, из них у 14 определялись различные клинические

формы туберкулеза разной степени активности: у 11 — впервые выявленный активный туберкулез легких, в том числе инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, БК+, 3 человека состояли на учете в III группе по поводу клинически излеченного очагового туберкулеза легких без бактериовыделения. Среди родителей в этих семьях было 8 больных активным туберкулезом легких, в том числе 6 с наличием распада в легких и бактериовыделения и 6 человек с большими остаточными изменениями в легких.

Наблюдались также 12 семей, в которых туберкулезом легких болел один из родителей и 2 детей. Всего в этих семьях был 51 ребенок, из них 24 болели активным туберкулезом легких, неболевших туберкулезом было 27 человек. Среди родителей в семьях с 2 больными туберкулезом детьми у 6 был активный туберкулез легких, в том числе у 5 из них рентгенологически в легких определялись каверны и имелось бактериовыделение, у одного был инфильтративный туберкулез легких без бактериовыделения. У 5 родителей были большие остаточные изменения в легких. В одной из семей отец умер от туберкулеза легких. Таким образом, у родителей в изучаемых семьях имелись как активные формы туберкулеза легких (всего у 14 человек), в том числе с наличием деструкции и бактериовыделения (у 11 больных), так и неактивные туберкулезные изменения (всего у 11 человек), как результат клинически излеченного активного туберкулеза легких (у 4 пациентов), так и спонтанно излеченные, выявленные при флюорографическом обследовании (7 человек).

Путем попарного сравнения гаплотипов больных и здоровых детей была прослежена общность гаплотипов у sibсов, полученных: а) от здорового родителя, б) от родителя с наличием туберкулеза легких (табл. 8).

Из табл. 8 видно, что в семьях, в которых был болен один родитель и один из детей (в этих семьях число наследуемых от родителей гаплотипов больными и здоровыми детьми составляло 35), дети, как больные, так и здоровые имеют один общий гаплотип HLA, полученный от здорового родителя в 16 случаях из 35 возможных (45,7%), не имеют общего гаплотипа HLA в 19 из 35 случаев (54,3%).

При сопоставлении общих гаплотипов, полученных детьми от больного родителя, установлено, что имелось сочетание по 15 гаплотипам у больных и здоровых детей (42,8%) и в 20 случаях дети не имели общего гаплотипа

Таблица 8

Распределение HLA гаплотипов между здоровыми и больными туберкулезом сибсами в семьях с одним больным туберкулезом родителем

Число больных детей	Распределение HLA гаплотипа от:			
	здорового родителя		больного родителя	
	один общий гаплотип	нет общего гаплотипа	один общий гаплотип	нет общего гаплотипа
Один (всего 14 детей в 14 семьях)	16 45,7%	19 54,3%	42,8% 15	57,2% 20
Два HLA гаплотипа идентичные (всего 24 больных в 12 семьях)	9 25,0%	27 75,0%	9 25,0%	27 75,0%
8 HLA полуйдентичные больных	6 33,3%	12 66,7%	9 50,0%	9 50,0%
Гаплотипы в семьях с двумя больными детьми	15 27,7%	39 72,3%	18 33,3%	36 66,7%

(57,2%). Таким образом, имеется некоторое отклонение от случайного распределения гаплотипов родителей между детьми, которое должно составлять 50:50, т. е. имеется определенное уменьшение распределения общих гаплотипов HLA от здоровых родителей (45,7:54,3), а также от больных родителей (42,8:57,2) между здоровыми и больными детьми в пользу последних. Эти отклонения более выражены в семьях, где имеются 2 больных туберкулезом детей. Среди них было 16 гаплойдентичных сибсов, которые имели один общий гаплотип со своими здоровыми сибсами, полученный от здорового родителя в 9 случаях из 36 (25%) и не имели общего гаплотипа в 75% случаев (27 из 36). Такое же сочетание гаплотипов наблюдалось и при распределении гаплотипов от больного родителя. У 8 больных детей в семьях с 2 больными детьми с полуйдентичными гаплотипами HLA также отмечается нарушение распределения HLA гаплотипов по сравнению с ожидаемым в сторону уменьшения распределения общего гаплотипа от здорового родителя между здоровыми и больными детьми. Всего в семьях с 2 больными детьми, в которых был болен один из родителей, соотношение частоты общих гаплотипов, полученных и не полученных от здорового родителя больными и здоровыми детьми, составило 15:39, т. е. 27,7% по сравнению с 72,3%, а от боль-

ного родителя — 18:36, т. е. 33,3% по сравнению с 66,7%. Полученные результаты распределения HLA гаплотипов между здоровыми и больными туберкулезом легких sibсами в семьях, в которых болен один из родителей, а также один или двое детей, показали различия в распределении антигенов HLA между больными и здоровыми детьми. Отклонения от обычного (1:1) распределения общих гаплотипов, полученных детьми от больного и здорового родителя, выражались в том, что общие гаплотипы от здорового родителя дети в этих семьях получали меньше чем в половине случаев, особенно в семьях с 2 больными детьми. Отмечено также, что это отклонение более выражено при наследовании гаплотипов больными и здоровыми детьми от здорового родителя, чем от больного.

Результаты проведенного изучения распределения гаплотипов HLA в ядерных семьях с наличием нескольких больных туберкулезом легких в соответствии с 3 моделями, несмотря на некоторое отличие в методических подходах, позволили установить неслучайное наследование антигенов системы HLA — косегрегацию 2 признаков — гаплотипов HLA и заболевания туберкулезом. Отмечено также значительное увеличение частоты идентичных гаплотипов у больных туберкулезом sibсов.

S. Singh и соавт. (1983) обследовали 25 семей, в которых были обнаружены множественные случаи туберкулеза (подтвержденные бактериологически). Типирование проводили по 17 антигенам HLA локуса A, 33 — B, 6 — C, 7 — DR. Изучали также распределение аллельных вариантов AB0, Rh, MNS, фосфоглюкомутазы 1 и 2, глиоксалазы 1, C3 и C4. Авторы проводили сегрегационный анализ с использованием 2 моделей [de Vries R., 1976; Weitkamp L., 1981].

При использовании модели R. de Vries в 18 семьях, где был болен хотя бы один родитель, отмечено существенное отклонение от свободной сегрегации ($\chi^2=4,95$; $p<0,05$), ΣF больше Σf в такой степени, что можно сказать, что больные sibсы получают гаплотипы от больных родителей с частотой достоверно больше ожидаемой. Такого отклонения не отмечено в семьях, где оба родителя были здоровы.

Для оценки количества генов, играющих роль в восприимчивости к туберкулезу, была использована модель L. Weitkamp (1981). В 14 семьях, где был болен хотя бы 1 родитель и 2 детей, в 8 случаях больные получали гаплотипы больных родителей и в 8 здоровых. При этом

можно было отметить, что антиген DR2 чаще определялся у больных туберкулезом sibсов (61,82%), чем у здоровых (42,86%), а DRw6 наоборот (20 и 31,4% соответственно). В 19 семьях, где родители были гетерозиготны по DRw6 (11 семей с 1 больным родителем и 8 с обоими здоровыми) этот антиген передавался от больных родителей к больным детям в 21 из 27 случаев, а от здорового родителя к больному ребенку — в 15 из 17 случаев; от больных родителей к здоровому ребенку — в 6 из 15 случаев, а от здорового к здоровому — в 10 из 15 случаев. Было отмечено, что из 13 туберкулинположительных sibсов, контактирующих с больным туберкулезом, 9 (69%) были носителями DR2, тогда как из 33 туберкулинотрицательных — 11 (33,3%, $\chi^2=4,8\%$; $p<0,05$).

Авторы показали, что ситуация при туберкулезе отличается от таковой при лепре, где имеет место рецессивная форма наследования. Там существенное предпочтение соответствующих гаплотипов было в семьях, где оба родителя были здоровы (при туберкулезе такой закономерности обнаружено не было).

С использованием вышеописанной модели L. Weitkamp (1981) получены данные в пользу гипотезы о наличии одного гена чувствительности с высокой пенетрантностью. Это наблюдение указывает на то, что частота «аллеля болезни» в популяции может быть очень высокой, однако повышение (по данным авторов) частоты DR2 у туберкулинположительных здоровых индивидуумов говорит о том, что другие факторы играют роль в резистентности к туберкулезу. Следует обратить внимание, что определение чувствительности к туберкулину с использованием его малых доз (что широко практикуется) недостаточно для того, чтобы судить об истинном состоянии у индивидуумов клеточного противотуберкулезного иммунитета.

Авторы предполагают, что ген чувствительности к туберкулезу имеет низкую пенетрантность и находится под действием модифицирующих генов, которые локализованы в других хромосомах. Возможно, что фактор, ассоциированный с HLA, не прямо определяет чувствительность к заражению туберкулезом, а скорее модифицирует иммунный ответ на *M. tuberculosis*.

В другой работе этих же авторов [Singh S. et al., 1984] для анализа сегрегации специфичностей HLA и заболевания туберкулезом в семьях был использован лод-метод [Haldane J., Smith C., 1947]. Он был применен для доминантной и рецессивной моделей. Лишь при доминантной мо-

дели получены положительные результаты, и только в плане преимущественного наследования больными сибсами материнского гаплотипа (от больной матери).

Изучение сцепления заболевания с генами HLA проводят чаще всего в семьях, где имеется более чем 1 больной. Изучение этого вопроса связано с рядом трудностей. Во-первых, для многих болезней сложно найти достаточное число таких семей для анализа. Во-вторых, большая часть подверженных генотипов обладает низкой пенетрантностью, т. е. не все лица-носители гена чувствительности заболевают, поскольку могут отсутствовать необходимые условия внешней среды. В-третьих, на действие генов чувствительности к заболеванию могут оказывать влияние другие гены-модуляторы (в том числе расположенные вне комплекса HLA), которые препятствуют развитию болезни. Таким образом, факторы внешней среды и гены-модуляторы могут маскировать действие генов чувствительности и затруднять изучение сцепления генов HLA с болезнью. Тем не менее получены данные о сцеплении целого ряда болезней с генами HLA в семьях (инсулинзависимый диабет, лимфогранулематоз, лепра, идиопатический гемохроматоз, болезнь Гривса, ревматоидный артрит, сенная лихорадка) [de Vries R. et al., 1976; Dupont B. et al., 1980; Berberich F. et al., 1983; Sasazuki T. et al., 1983; Sorjeanston S., 1983].

Анализ характера распределения гаплотипов HLA в семьях больных туберкулезом позволяет также сделать вывод о влиянии генетических факторов на развитие туберкулезного процесса. Полученные результаты свидетельствуют о неслучайном распределении родительских гаплотипов у больных и здоровых сибсов, о повышении частоты гаплоидентичности среди больных сибсов и о ко-сегрегации гаплотипов HLA и заболевания туберкулезом. При этом семейный анализ распределения гаплотипов системы HLA позволяет сделать некоторые предположения и о характере действия генов на развитие заболевания. В частности, полученные данные указывают на эффект дозы гена в развитии туберкулезного процесса. Лица, обладающие одной дозой гена восприимчивости (гетерозиготы), имеют повышенную, по сравнению с популяцией, вероятность развития заболевания, но наиболее высокий риск развития туберкулезного процесса имеют лица с двойной дозой такого гена. Последнее обстоятельство должно приводить к повышению частоты гомозигот по гену восприимчивости среди больных.

2.4. Особенности течения туберкулеза у больных с различным фенотипом по HLA

В основе развития всех клинических форм туберкулеза лежит специфическое воспаление, однако его особенности зависят от ряда факторов и в значительной мере от уровня защитных реакций, которые главным образом обусловлены иммунологическими механизмами.

Поскольку гены HLA осуществляют свое действие через иммунологические механизмы, представляется вполне логичным предположить, что генотип HLA может оказывать влияние на взаимодействие инфекта и макроорганизма и, следовательно, на течение инфекционного процесса. В литературе имеются сведения о том, что гены HLA влияют на течение ряда заболеваний, в том числе инфекционной природы [de Vries R., van Rood J., 1979; Svejgaard A., Ryder L., 1980].

Вероятно, первой работой, в которой было изучено возможное влияние HLA генов на течение туберкулеза, было исследование L. Al-Arif и соавт. (1979), которые показали, что больные, носители антигена B15, имели значительно больше легочных поражений (прогрессирующих и с наличием каверны), у них чаще имели место обострения и чаще обнаруживались внелегочные проявления туберкулеза.

J. Glassroth и соавт. (1980) указывают, что антиген B15 ассоциируется с более тяжелым течением туберкулеза. Z. Jiang и соавт. (1983) у больных туберкулезом легких и туберкулезным менингитом китайцев не обнаружили различий в частоте встречаемости антигенов HLA-B35 и B27 (частота этих антигенов была повышена при туберкулезе независимо от его локализации). Аналогичным образом M. Hafez и соавт. (1985), которые обнаружили ассоциацию заболевания туберкулезом с антигенами A2 и B5 и соответствующим гаплотипом (эти антигены находятся у больных туберкулезом в неравновесном сцеплении), не выявили связи тяжести течения заболевания и этих антигенов и соответствующего гаплотипа.

В. П. Чуканова (1986), Л. Е. Поспелов и соавт. (1986) провели исследование для изучения возможной взаимосвязи развития различных клинических форм туберкулеза и вариантов течения процесса с генетическими маркерами системы HLA. Всего было обследовано 282 больных русских, жителей Москвы и Московской области, из них у 44 был обнаружен очаговый туберкулез, у 138 — инфильтративный, у 12 — туберкулома, у 2 — бронхоаденит, у 30 —

диссеминированный туберкулез, у 54 — фиброзно-кавернозный туберкулез легких. При анализе результатов HLA-типирования было обнаружено некоторое увеличение частоты антигена HLA-A1 у больных инфильтративным туберкулезом легких (25,4%) по сравнению с очаговым (13,6%) и диссеминированным (13,3%) туберкулезом легких, однако эти различия были статистически недостоверными. Остальные антигены локуса А, а также антигены локуса С равномерно распределялись у больных с различными формами туберкулеза.

При изучении распределения антигенов HLA локуса В было установлено повышение частоты антигена В5 у больных инфильтративным туберкулезом легких (37,6%) по сравнению с больными очаговым (9,09%) ($\chi^2=12,8$; $p<0,001$) и диссеминированным (10,0%) ($\chi^2=8,57$; $p<0,01$) туберкулезом.

Частота антигена HLA-B15 постепенно возрастала при переходе от более ограниченных форм туберкулеза к более тяжелым, составляя при очаговом туберкулезе 6,8%, инфильтративном — 10,1%, диссеминированном — 16,6%, фиброзно-кавернозном — 22,2%. Различия частоты В15 при фиброзно-кавернозном туберкулезе с частотой этого антигена при очаговом и инфильтративном были статистически значимыми ($\chi^2=10,12$; $p<0,001$; $\chi^2=21,2$; $p<0,001$ соответственно).

Антиген HLA-B27, наоборот, значительно чаще выявлялся у больных с очаговым туберкулезом легких по сравнению с другими клиническими формами, однако достоверные различия отмечены только при сравнении частот этого антигена у больных очаговым (22,7%) и инфильтративным (9,4%) туберкулезом ($\chi^2=5,35$; $p<0,01$).

Различия в распределении антигенов HLA между больными с разными клиническими формами туберкулеза легких, вероятно, указывают на генетически контролируемую объективную гетерогенность механизмов, лежащих в основе возникновения и развития разных форм туберкулеза легких. Повышение частот ряда антигенов HLA позволяет рассматривать их носительство как генетический маркер, указывающий на предрасположенность к развитию той или иной формы туберкулеза, а снижение частоты некоторых антигенов — как маркер, с которым может быть связана «защитная» реакция в отношении формирования определенной формы заболевания.

В условиях современной химиотерапии достигается излечение большинства больных с впервые выявленным ту-

беркулезом легких [Хоменко А. Г., 1980, 1985; Рабухин А. Е. и др., 1981].

Однако впервые выявленные больные представляют собой неоднородную группу как по характеру процесса, так и по разнообразию течения и исходов специфических изменений в легких.

Динамика процесса, которая в современных условиях чаще всего происходит под действием лечения, тесным образом связана с морфологическими особенностями воспалительных реакций.

В процессе лечения у одних больных наблюдается быстрая положительная динамика процесса (рассасывание инфильтративно-воспалительных изменений, прекращение бактериовыделения, заживление полостей распада в течение первых 6 мес лечения), у других имеет место замедленная регрессия деструктивных изменений в легких или каверны вообще не заживают.

В связи с приведенными выше данными о наличии ассоциации ряда антигенов HLA с восприимчивостью к туберкулезу легких, а также с развитием определенных клинических форм заболевания представляет также интерес изучение взаимосвязи генов системы HLA с динамикой туберкулезного процесса.

Этот вопрос был изучен Л. Е. Поспеловым и соавт. (1986), В. П. Чукановой (1986), которые обследовали 251 больного русской национальности, находившихся на лечении в стационарах Москвы.

Больные были разделены на 2 группы: 1-я — с благоприятной динамикой; 2-я — с неблагоприятной.

Под благоприятной динамикой понимали такое течение процесса, при котором наступало исчезновение симптомов интоксикации, рассасывание инфильтрации в легких, прекращение бактериовыделения и заживление деструкций в течение одного года от начала лечения. При оценке течения туберкулеза как неблагоприятного основным критерием было сохранение полостей распада в легких, несмотря на длительную химиотерапию, даже если исчезали симптомы интоксикации и прекращалось бактериовыделение.

У 234 больных из 251 диагноз туберкулеза легких был установлен впервые, у 7 больных диагностирован рецидив туберкулезного процесса, 10 больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких болели туберкулезом от 3 до 10 лет. Благоприятная динамика туберкулезных изменений в легких в процессе лечения отмечена у 149 больных,

неблагоприятная — у 102 больных. Группу больных с благоприятной динамикой составили 39 больных очаговым туберкулезом легких, 22 — диссеминированным, 77 — инфильтративным, 9 — туберкуломами. У большинства больных этой группы заживление полостей распада и прекращение бактериовыделения наступило в течение первых 6 мес лечения, у остальных больных заживление полостей распада произошло в более поздние сроки (от 7 до 10 мес). Среди 102 больных с неблагоприятной динамикой процесса было 45 больных инфильтративным туберкулезом, 3 — диссеминированным, у которых лечение было неэффективным, полости распада продолжали определяться, нарастали фиброзные изменения, у 28 больных продолжалось бактериовыделение, т. е. имелись клинико-рентгенологические признаки развития у этих больных фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, несмотря на проводимое лечение. Это позволило при оценке динамики процесса объединить этих больных с группой больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (54). У 4 больных отмечен поздний рецидив после излеченного туберкулеза, у 10 длительно существовали полости распада в легких и больные лечились в стационаре в связи с очередным обострением туберкулеза. Из 102 больных туберкулезом с неблагоприятной динамикой процесса у 97 было установлено бактериовыделение, у 5 больных (4 с фиброзно-кавернозным и 1 с инфильтративным) МБТ не были обнаружены.

Сравнение частот встречаемости антигенов локусов HLA-A и C в 2 рассматриваемых группах не выявило существенных различий. Вместе с тем в группе больных с неблагоприятной динамикой отмечено увеличение частоты антигена B5 (35,3%) по сравнению с частотой этого антигена при благоприятной динамике (22,14%, $\chi^2=5,23$; $p<0,025$), а также антигена B15 (23,53 и 7,38% соответственно, $\chi^2=18,1$; $p<0,001$). При этом следует отметить, что, как показано выше, при анализе частоты антигенов HLA у больных различными формами туберкулеза легких было отмечено повышение встречаемости антигена B15 у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

При благоприятном течении туберкулеза выявлена ассоциация с антигеном B27, частота которого в этой группе больных составляет 18,12%; при неблагоприятной динамике — 5,94% ($\chi^2=7,79$; $p<0,01$). Выше была показана «взаимосвязь» этого антигена с очаговым туберкулезом легких.

Т а б л и ц а 9

Частота встречаемости антигенов HLA-DR у впервые выявленных больных и лиц с хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

Антигены	Здоровые (n=69)	Больные туберкулезом	
		впервые выяв- ленные (n=96)	хроники (n=47)
DR1	0,1884 *	0,1250 *	0,2128
DR2	0,1739 *	0,3448 *	0,5319 *
DR3	0,3188	0,1875	0,2765
DR4	0,1884	0,1771	0,2340
DR5	0,2319	0,1354	0,1489
DRw6	0,1304	0,0416	0,0425
DR7	0,1884	0,0833 *	0,1489
DR8	0	0,0208	0
DRw17	0,0088	0,0416	0,0213

* Разница между группами достоверна.

Л. Е. Пospelов и соавт. (1986) изучали также распределение антигенов локуса DR у больных с впервые выявленным и хроническим туберкулезом. Критерии при оценке характера динамики заболевания были такими же, что и при типировании по антигенам HLA локусов ABC.

Всего было обследовано 143 больных (96 с впервые выявленным и 47 с хроническим туберкулезом).

В результате проведенного анализа показано, что частота большинства антигенов HLA-DR практически не отличается в 2 сравниваемых группах больных (табл. 9). Однако отмечено увеличение (статистически достоверное) у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом частоты встречаемости антигена HLA-DR2 по сравнению с впервые выявленными больными ($\chi^2=5,99$; $p<0,05$).

При сравнении 2 групп больных со здоровыми лицами видно, что частота антигена HLA-DR2 резко повышена у больных туберкулезом в обеих группах по сравнению со здоровыми (контроль). Эта тенденция сохраняется и при объединении всех больных вместе при сравнении со здоровыми лицами ($\chi^2=15,04$; $p<0,001$). Увеличение частоты встречаемости антигена DR2 отмечено и у индусов, больных туберкулезом, проживающих в Северной Индии [Singh S. et al., 1983].

Таким образом, установлено, что носительство антигена HLA-DR2 способствует восприимчивости к туберкулезу, хронизации туберкулезного процесса и его более тяжелому течению.

А. С. Садыков и соавт. (1988) также проследили влияние генотипа на течение фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Было обследовано 69 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом с различным течением заболевания. Все обследованные были русской национальности. Соотношение мужчин и женщин в сравниваемых группах было практически одинаковым. Все больные с учетом характера туберкулезного процесса, из которого сформировался фиброзно-кавернозный туберкулез, особенностей рентгенологических изменений, бактериовыделения, наличия неспецифической флоры, осложнения туберкулеза и скорости прогрессирования процесса были разделены на 2 группы: с относительно стабильным (27 человек) и прогрессирующим процессом (42 человека). В результате исследования было показано, что у больных хроническим фиброзно-кавернозным прогрессирующим туберкулезом были повышены частоты встречаемости антигенов HLA-A3 (21,4%) и Cw2 (14,3%) по сравнению с больными хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом с относительно стабильным процессом (14,8 и 7,4% соответственно). В то же время антигены HLA-B8 и Bw35 чаще встречаются у пациентов с относительно стабильным процессом (соответственно 14,8 против 7,1% и 29,6 против 16,7%). Также у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких была значительно повышена частота встречаемости антигена HLA-DR2 (54,8%) и понижена — антигена DR3 (11,9%) по сравнению с этими показателями у больных с относительно стабильным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (25,9 и 22,2% соответственно).

По данным И. Ф. Довгалоук и Л. М. Моисеевой (1985), обследовавших 188 больных локальными формами первичного туберкулеза и 148 здоровых детей, при локальных формах первичного туберкулеза у детей маркерами восприимчивости к заболеванию являются антигены HLA-B14, B7 и Aw19, при этом развитие первичного туберкулезного комплекса ассоциируется с носительством антигенов HLA-Aw19 и B7, а туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов — с B14. У больных первичным туберкулезом также снижена частота встречаемости антигена HLA-A11, а при туберкулезе лимфатических узлов — B40. При этом частота встречаемости антигена HLA-B14 повышается, а антигенов HLA-B15 и A11 уменьшается по мере «утяжеления» туберкулезного процесса. Авторы также продемонстрировали, что с помощью HLA-типирования

и подсистемы автоматизированной оценки состояния организма (ПА ОСО) возможно раннее выявление детей, обладающих генетической предрасположенностью к заболеванию туберкулезом и индивидуальное прогнозирование вероятного хода развития туберкулезного процесса.

М. М. Мамбетов и соавт. (1986) также изучали распределение специфичностей HLA у детей, страдающих диссеминированным и ограниченным туберкулезным процессом. Они установили, что при диссеминированном туберкулезе легких частота аллелей HLA-B14 и DR2 была достоверно выше, чем при ограниченном процессе.

Таким образом в результате проведенных исследований была установлена роль наследственных факторов, контролируемых генами HLA в возникновении тех или иных клинических форм туберкулеза легких, а также показано, что генетические механизмы оказывают влияние на характер течения заболевания.

Исходя из наличия положительной ассоциации антигена HLA-DR2 с туберкулезом, можно предполагать, что определение HLA-DR-фенотипа можно использовать в качестве критерия прогноза исхода туберкулезного процесса. Это положение подтверждается данными В. И. Литвинова и соавт. (1988), показавшими, что у лиц с неблагоприятной динамикой туберкулезного процесса увеличена частота встречаемости антигена HLA-DR2 (74,2 против 35,4% при благоприятной динамике). При оценке влияния HLA-DR-генотипа на течение туберкулеза авторами было установлено, что у больных — носителей антигена HLA-DR2 бактериовыделение к 6 месяцам прекратилось только в 16,7% случаев, тогда как у остальных пациентов — в 89,7% случаев. В течение первого года лечения полости распада у носителей HLA-DR2 закрылись в 46,2% случаев, а в остальной группе — в 87,6% случаев. Через 1,5—2 года констатировано, что процесс перешел в фиброзно-кавернозный в 10,3% случаев у больных — носителей антигена HLA-DR2 и только в 1,8% случаев у остальных пациентов.

Поскольку замедленное закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения в более отдаленные сроки и тем более переход процесса в фиброзно-кавернозную форму являются критериями неблагоприятного течения болезни, DR-типирование уже в ранние сроки заболевания может являться прогностическим признаком, указывающим на высокий риск неблагоприятного течения туберкулезного процесса.

Характерно, что разные гены HLA локуса В могут влиять на восприимчивость к туберкулезу и на его течение. С другой стороны, один и тот же ген локуса DR (DR2) оказался причастным к обоим процессам. Этот факт еще раз указывает на то, что именно гены локуса DR играют основную роль (в качестве регулирующих факторов) в патогенезе туберкулезной инфекции.

2.5. Возможные механизмы регуляторного влияния генов комплекса HLA на развитие туберкулеза

В литературе имеется очень мало работ, в которых были бы изучены различия в силе иммунного ответа у больных туберкулезом в зависимости от фенотипа по комплексу HLA.

Можно лишь отметить, что у больных туберкулезом носителей HLA B14 и B18 был ниже уровень IgA. У здоровых лиц в той же популяции (индусы) уровень IgA был достоверно ниже у носителей антигенов B12 и B18 и достоверно выше у носителей антигена B17 [Papiha S. et al., 1985].

И. Ф. Довгалоук (1986) показала, что у детей — носителей HLA B14, больных локальными формами первичного туберкулеза, уменьшено по сравнению со здоровыми лицами число Т-лимфоцитов, образующих розетки с эритроцитами барана, и увеличено число В-лимфоцитов, несущих рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов.

По данным В. И. Литвинова и соавт. (1986), у больных туберкулезом, не реагирующих на 2 и 10 ТЕ в кожных пробах, повышена частота встречаемости антигена HLA-DR2 (табл. 10).

Аналогичным образом частота этого антигена (а также антигена HLA-B7) повышена у туберкулиноотрицательных больных саркоидозом и туберкулиноотрицательных детей и подростков.

При этом следует подчеркнуть 2 важных момента. Во-первых, у туберкулиноотрицательных больных туберкулезом и саркоидозом (анергиков), по данным литературы, снижен также клеточный противотуберкулезный иммунитет, оцениваемый по тестам *in vitro* [Авербах М. М., 1980]. Более того, у носителей антигена HLA-DR2 Т-клеточный иммунный ответ *in vitro* снижен в высокой степени [Поспелов Л. Е. и др., 1986]. Во-вторых, анергики, носители HLA-DR2, характеризуются особо тяжелым течением патологического процесса. Среди них значительное число

больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом и саркоидозом с рецидивирующим течением заболевания.

Т а б л и ц а 10

Частоты антигенов локуса HLA-DR у туберкулинположительных и туберкулинотрицательных лиц, больных туберкулезом (%)

Антигены	Туберкулинположительные (n=103)	Туберкулинотрицательные (n=31)
DR1	7,77	6,45
DR2	5,83 *	38,7 *
DR3	10,68	12,90
DR4	18,45	19,35
DR5	11,65	12,90
DRw6	7,77	9,68
DR7	20,39	22,58

* $p < 0,001$.

Таким образом, имеющиеся немногочисленные данные позволяют высказать предположение о том, что гены комплекса HLA оказывают свое влияние на возникновение и течение туберкулеза через иммунологические механизмы. Носительство «дефектного» аллеля (DR2), вероятно, связано с неспособностью развивать клеточный противотуберкулезный иммунитет, от которого зависит иммунологическое усиление фагоцитарной активности макрофагов по отношению к МБТ.

При оценке роли генов комплекса HLA при заболеваниях, в том числе туберкулеза, необходимо учитывать ряд важных моментов. Для правильного анализа результатов HLA-типирования очень важно, чтобы точной была диагностика заболевания, поскольку под одним названием могут быть объединены болезни со сходной клинической симптоматикой, но разным патогенезом и при этом могут обнаруживаться ассоциации с разными генами HLA. Например, при ювенильном, инсулинзависимом сахарном диабете обнаруживаются ассоциации с HLA-DR3 и HLA-DR4, тогда как при диабете, развившемся в зрелом возрасте, нет.

Хотя этиологическим фактором туберкулезного процесса всегда являются МБТ, однако патогенез этого заболевания существенно отличается в зависимости от того, первичным (как правило, у детей) или повторным является инфицирование, был или нет данный индивидуум вакцинирован и т. д.; во всех этих случаях генетические

механизмы, в том числе связанные с HLA, могут оказывать различное действие.

Другим важным моментом является правильная трактовка результатов типирования. Следует учитывать, что целый ряд антигенов дает перекрестные реакции и обнаруживается в разных популяциях (среди здоровых индивидов) с неодинаковой частотой. С обнаружением новых антигенов и новых локусов меняется представление о том, с какими антигенами имеет место ассоциация того или иного заболевания. Для целого ряда заболеваний показано, что ранее выявленные ассоциации с антигенами локуса В являются менее сильными, чем с антигенами локуса DR (обнаруженными позднее), а для локусов MT и MB еще более выраженными, чем для DR [Betnell M. et al., 1980, 1981]. Такая ситуация имеет место и при туберкулезной инфекции. Причем, как показано выше, ассоциации заболевания туберкулезом определяются с разными антигенами локуса В и с одним DR.

При выявлении ассоциаций с несколькими антигенами разных локусов следует учитывать, что в действительности ассоциация может быть только с антигеном одного локуса, а остальные выявляются за счет неравновесного сцепления (гаметной ассоциации) между генами разных локусов. При этом в разных популяциях в неравновесном сцеплении могут находиться разные гены.

Изучение ассоциации с генами HLA позволяет в ряде случаев судить о патогенезе заболевания. Обнаружение ассоциации анкилозирующего спондилита (при различной клинической симптоматике) с одним и тем же антигеном HLA-B27 с очень высоким относительным риском (RR-34-324 в разных популяциях) [Grumet F., 1983] позволило предположить, что во всех случаях речь шла об одном и том же заболевании с единым патогенезом. Кроме того, оказалось, что антиген B27 является маркером ряда других артропатий [Ritzmann S., 1976; Schumacher T., 1978], и это позволило заключить, что соответствующий ген детерминирует какие-то общие механизмы их патогенеза. Аналогичным образом многие заболевания аутоиммунной природы ассоциируются с антигеном HLA-B8.

Ассоциации различных заболеваний со сходной симптоматикой (например, спондилоартропатий и ревматоидного артрита) с разными антигенами HLA являются дополнительным доводом в пользу того, что эти заболевания имеют различную природу [Grumet F., 1983].

Существует мнение, что туберкулез и саркоидоз могут

иметь единую природу, однако следует отметить, что заболевание туберкулезом ассоциируется с антигеном HLA-DR2, а саркоидозом — DR3.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что 2 аллеля, относящихся к одному локусу HLA, могут играть роль в чувствительности к одному заболеванию.

Так, гомозиготы по DR3 или по DR4 чаще заболевают инсулинзависимым диабетом, чем гетерозиготы, а носители и DR3, и DR4 еще более чувствительны к этому заболеванию [Svejgaard A. et al., 1980].

При туберкулезе показано, что разные гены HLA могут оказывать влияние на возникновение и течение этого заболевания, а также, что «двойная доза» гена чувствительности, вероятно, может создавать особо неблагоприятную ситуацию.

Установлено, что некоторые антигены могут быть маркерами относительно благоприятного течения заболевания (например, A2 — острого лимфолейкоза у детей) [Rogentine N. et al., 1973]. Такие маркерные антигены обнаружены и для туберкулезной инфекции.

При оценке результатов типирования очень важно иметь в виду, что при ряде заболеваний, например, при инфекционном мононуклеозе, ревматоидном артрите, системной красной волчанке усиливается, а при некоторых опухолях, наоборот, уменьшается, экспрессия DR антигенов [Charron D. et al., 1980; Yu D. et al., 1980].

Это следует учитывать в тех случаях, когда при каком-то заболевании увеличивается частота бланка по сравнению с контрольной популяцией.

Наряду с ассоциациями разных болезней с одним антигеном могут обнаруживаться ассоциации одной болезни в разных популяциях с разными антигенами, например, болезнь Гривса ассоциируется у европеоидов, с DR3, у японцев с DR12 [McMichael A. et al., 1975; Sasazuki T. et al., 1977]. При этом следует отметить, что аллель DR3 не регистрируется у японцев, а DR12 — у европеоидов. Можно предположить, что болезнь Гривса в разных популяциях — это разнородное заболевание. Однако более вероятно, что это одна и та же болезнь, ассоциирующаяся с одним маркерным геном в другом локусе, а антигены DR12 и DR3 выявляются за счет неравновесного сцепления [Grumet F., 1981] с этим маркером, причем в разных популяциях разные аллели DR находятся с ним в неравновесном сцеплении.

Несколько иная ситуация имеет место при туберкулезе, когда в разных популяциях определяется ассоциация с разными антигенами локуса В и с одним и тем же DR.

Имеются многочисленные наблюдения, свидетельствующие о том, что заболевание ассоциируется не с определенным антигеном того или иного локуса, а с гаплотипом, характеризующимся высоким значением неравновесного сцепления. В этих случаях ассоциация с определенным гаплотипом выражается сильнее, чем с каждым антигеном, входящим в этот гаплотип. Например, у носителей гаплотипа Bw62-Cw3-BfS-C4A3-C4A3-C4B2.9-DR4 [Dawkins R., 1983] относительный риск заболевания ревматоидным артритом 16,1, а у носителей только Bw — 2,5, а DR4 — 5,0.

При туберкулезе также определяется подобная закономерность [Поспелов Л. Е. и др., 1986]; особенно высокий относительный риск в русской популяции определялся у носителей гаплотипа B14, DR2. Можно предположить, что в данной ситуации либо имеет место комплементарное действие генов, входящих в этот гаплотип, либо, что все же главную роль играет какой-то один ген, с которым все определяющиеся маркерные гены находятся в неравновесном сцеплении.

Существует предположение, что ген предрасположенности к заболеваниям может локализоваться в той же хромосоме 6, но вне системы HLA, ближе к центромере. При этом ген, угнетающий кроссинговер [косвенные данные, позволившие высказать гипотезу о наличии такого гена, получены D. Мапп и соавт., 1982], блокирует кроссинговер на участке хромосомы, включающий ген предрасположенности к болезням и близлежащие гены DR и В, так что они выявляются в качестве маркеров болезни [Alper Ch. et al., 1982].

В настоящее время еще нет окончательного выбора между предположениями о том, что существует один локус чувствительности к болезням с множественными аллелями или гены чувствительности разбросаны по комплексу HLA, или что генами чувствительности являются гены известных локусов, действующие, например, путем регуляции силы иммунного ответа. Последнее предположение наиболее вероятно.

Имеются данные о взаимодействии HLA-генов, находящихся в хромосоме 6, с генами, кодирующими варианты аллотипов тяжелых цепей иммуноглобулинов (локализуемыми в хромосоме 14 в детерминировании чувствитель-

ности к ряду заболеваний, например, болезни Гривса) [Sasazuki T. et al., 1983; Kagnoff M. et al., 1983].

Важно отметить также, что в комплексе HLA локализуется ряд генов, кодирующих аллельные варианты компонентов комплемента: не менее 4 аллелей Bf, 3 аллеля C2 и соответственно 3 и 2 аллеля 2 локусов C4 [O'Neill C. et al., 1980].

Следует иметь в виду, что эти гены могут играть роль при самой различной патологии, как показано, например, для ревматоидного артрита [O'Neill C. et al., 1982].

Дальнейшие перспективы исследований в области изучения роли генов комплекса HLA при различной, в том числе легочной, патологии должны быть связаны с более детальной характеристикой структурных компонентов этого комплекса и их свойств.

Технология с использованием рекомбинантной ДНК может оказаться решающей для выделения генов *Ig*, генов HLA и генов чувствительности к болезням, что позволит выяснить вопрос о их соответствии друг другу. Работа по клонированию ДНК для выделения единичных генов HLA и их продуктов уже ведется [Sood A. et al., 1981; Erlich H. et al., 1983].

Существует целый ряд гипотез о том, каким образом гены HLA оказывают влияние на восприимчивость к болезням и их течение.

Одной из наиболее широко принятых является гипотеза о молекулярной мимикрии. Эта гипотеза базируется на данных о перекрестной реактивности микроорганизмов и антигенов HLA.

Установлено, что *Klebsiella*, часто обнаруживаемая у больных спондилоартропатией, имеет перекрестно реагирующие антигены с HLA-B27 [Scager K. et al., 1979; Welsh J. et al., 1980].

Имеются данные о перекрестной реактивности микобактерий туберкулеза с тканями макроорганизма; возможно, что такими перекрестными антигенами являются антигены HLA (вопрос этот не изучен).

W. Bodmer (1980) предполагает, что вследствие перекрестной реактивности между чужеродным агентом и антигенами D/DR может нарушаться межклеточное взаимодействие, например, Т-лимфоцитов и макрофагов (которое рестриктировано по HLA).

Существует также предположение о том, что сами антигены HLA функционируют как рецепторы для патогенов. Это предположение базируется, в первую очередь, на экстраполяции данных о взаимодейст-

вин возбудителя малярии (*Plasmodium vivax*) с эритроцитарными антигенами групп крови Duffy, мерозоиты этого возбудителя неспособны прикрепляться к эритроцитам гомозигот Duffy — отрицательных лиц (Fy, Fy), которые резистентны к малярии [Muller L. et al., 1975].

Сходные данные о взаимодействии *Pl. Yoelii* и ретикулоцитов получены на мышах; от способности этого возбудителя инфицировать ретикулоциты мышей с определенным H-2 генотипом зависит чувствительность к заболеванию.

Эти данные F. Grumet (1983) предлагает интерпретировать с точки зрения роли H-2 генов в регуляции силы иммунного ответа (в частности, антител и цитотоксических Т-клеток) и распознавании антигенов патогена на инфицированных клетках.

Рецепторную теорию подтверждают данные о взаимодействии с HLA вирусов Коксаки, гриппа и ряда других [Dausset J. et al., 1972; Hildreth Q., McMichael A., 1981; Svejgaard A. et al., 1981; Glass F. et al., 1981]. В большинстве таких работ приводятся данные о том, что с вирусами взаимодействовали HLA антигены I класса, однако имеются сведения и о том, что в составе рецепторов для вируса могут быть и антигены DR [Hildreth Q., McMichael A., 1981].

Известно, что антигены H-2 (и вообще ГКС, в том числе HLA) имеют отношение к лизису инфицированных вирусами и бактериями клеток-мишеней [Doherty P. et al., 1976; Wylie D. et al., 1982; Eckels D. et al., 1983].

Для понимания роли МНС в патогенезе заболеваний важно отметить, что возбудители ряда болезней, например вирусы, хорошо взаимодействуют с клетками одних гаплотипов H-2 и не взаимодействуют с другими [Shaw S. et al., 1980; Snell J. et al., 1981].

Не вызывает сомнений [см. например, J. Dausset, 1981], что модифицированные внешними агентами собственные антигены HLA могут распознаваться организмом как чужеродные, что может лежать в патогенезе развития аутоиммунных заболеваний.

Вместе с тем наиболее привлекательной, с нашей точки зрения, в настоящее время выглядит гипотеза о том, что гены HLA-D/DR являются Ig-генами (генами иммунного ответа). Наличие таких генов продемонстрировано и они локализованы в МНС (H-2) у мышей. Продукты этих генов (Ia-антигены) функционируют в качестве антигенпрезентирующих структур на АПК [Авербах М. М. и др., 1982; Снелл Дж., 1979] и распознаются Т-клетками.

Косвенным подтверждением предположения, что гены HLA действуют путем регуляции силы иммунного ответа, являются наблюдения, свидетельствующие о том, что уровень иммунного ответа различается у лиц с разным HLA-генотипом при иммунизации разными антигенами: вирусом Эпштейна—Барра [Boyer K. et al., 1980], вирусом краснухи [Kato Sh. et al., 1978], столбнячным анатоксином [Kato Sh. et al., 1978].

Описаны различия по генотипам HLA у больных разными формами лепры, опосредованными разными иммуно-

логическими механизмами [Ridley M., Ridley D., 1982]. Обнаружены также ассоциации ряда антигенов HLA с такими болезнями, в патогенезе которых играют роль аллергические (бронхиальная астма, сенная лихорадка) и аутоиммунные (ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, ревматизм, ювенильный диабет) механизмы [Johannsen R., 1981; Carpenter B., 1982].

У больных аутоиммунными заболеваниями и аллергияй повышена частота гаплотипа HLA-A1, B8, DR3 [Amos D. et al., 1975; Marsh D., 1981; Singal D., Fagnill L., 1982].

Предполагается, что с этим гаплотипом ассоциируются гены, определяющие высокую (или даже патологическую) силу иммунного ответа на разные антигены, в том числе на аутоантигены, вероятно, за счет перекрестной реактивности. С другой стороны, предполагается, что высокая частота встречаемости определенных антигенов HLA является результатом отбора, так как высокий уровень иммунного ответа на инфекционные агенты способствует выживанию [Алексеев Л. П., 1985; Amos D. et al., 1975; Marsh D., 1981]. Для понимания возможных механизмов действия гаплотипа HLA-A1, B8, DR3 важно отметить, что при данном гаплотипе, как у здоровых лиц, так и у больных с аутоиммунными заболеваниями и аллергией снижена функциональная активность Т-супрессоров [Marsh D., 1981; Svejgaard A. et al., 1981; Ambinder J. et al., 1982], высоким является уровень ответа на поликлональные митогены [Синклей Р. П., Стиллер С., 1982] и усилена способность к развитию аутологично смешанной культуры лимфоцитов (СКЛ), которая считается моделью *in vitro* аутоиммунного заболевания [Singal D., Fagnilli L., 1982].

Другой пример связи иммунологической реактивности с определенным гаплотипом — это ассоциация гипо- или ареактивности с гаплотипом HLA-B7, DR2. У носителей этого гаплотипа больных с рассеянным склерозом снижена функция естественных киллеров и реакция на поликлональные митогены В-клеток. При носительстве этого гаплотипа также повышена активность Т-супрессоров [Gyodi E. et al., 1978; Paty D. et al., 1982]. У носителей этого гаплотипа или отдельно антигенов B7 и DR2 снижено также образование лимфоцитотоксинов при аллогенной стимуляции и СКЛ в ксеногенной системе [Santoli D. et al., 1976; Sasazuki T. et al., 1977].

У больных системной красной волчанкой, носителей гаплотипа HLA-B7, DR2, имеет место меньшее угнетение

Т-супрессоров и, следовательно, более благоприятное течение этого аутоиммунного заболевания [Rigby P., 1978; Goldman D. et al., 1979].

Как показали исследования, результаты которых описаны выше, с гаплотипом HLA-DR2, В7 ассоциируется анергия и наиболее тяжелое течение заболевания у больных туберкулезом.

Предполагается, что с этим гаплотипом сцеплены гены *I*s (аналоги мышиных генов, локализованных в H-2), кодирующие активность Т-супрессоров [Алексеев Л. П., 1985]. Вероятно, HLA-гены могут регулировать супрессорные механизмы; например, имеются данные, косвенно указывающие на то, что чувствительность к развитию сенной лихорадки может зависеть от действия генов, контролирующих супрессию синтеза IgE [Serjeantson S., 1983].

Под контролем генов HLA могут находиться и другие механизмы, играющие важную роль в патогенезе многих болезней, такие как недостаточность опосредованной через Fc-рецепторы элиминации фагоцитами иммунных комплексов, активность естественных киллеров, реакция цитотоксических Т-клеток на вирусные и бактериальные антигены [Shapiro M. et al., 1981; Kimberly R. et al., 1983].

Роль этих механизмов при туберкулезной инфекции не ясна, поэтому интерпретировать полученные данные с точки зрения этих предположений преждевременно.

Суммируя результаты исследований, описанные в данной главе, можно констатировать, что гены, локализующиеся в комплексе HLA, вероятно, являются важными факторами патогенеза туберкулезной инфекции. Об этом свидетельствует целый ряд многократно подтвержденных фактов; ассоциация определенных генов HLA, преимущественно DR и В-локусов) с заболеванием туберкулезом в большинстве обследованных популяций, сцепление гаплотипов HLA в семьях с поражением туберкулезом родителей и детей, «накопление» определенных HLA-специфичностей в группах больных с особо неблагоприятным (хроническим, плохо поддающимся лечению) течением туберкулеза.

Комплекс HLA не является единственной генетической системой, оказывающей влияние на возникновение и течение туберкулеза; в следующих главах будут приведены данные об ассоциации этого заболевания и определенных его вариантов с другими генетическими маркерами (эритроцитарными, белковыми).

Эти данные в целом свидетельствуют о том, что наследственные механизмы, играющие роль в патогенезе туберкулеза, находятся под полигенным контролем, они же однозначно указывают на то, что вклад наследственных факторов в патогенез этого заболевания достаточно велик. Мы сочли необходимым именно в данной главе осветить вопросы о том, каким образом конкретные генетические системы могут влиять на восприимчивость к болезням, в том числе к туберкулезу. Это обусловлено тем, что генетическая система HLA, вероятно, играет наиболее важную роль при болезнях человека среди других генетических систем. Кроме того, данная глава первая (по ходу текста) в книге, в которой обсуждается значение определенных генетических факторов при легочной патологии. Помимо этого, авторы книги имеют наибольший опыт работы именно в данной области. Изучение ассоциации туберкулеза и HLA-антигенов продемонстрировало, что такие исследования могут иметь и сугубо практическое значение. Хотя в настоящее время нет возможности проводить массовое HLA-типирование населения для того, чтобы тотально определять группы риска, однако обследование родственников больных (по крайней мере в странах с низкой заболеваемостью туберкулезом) представляется вполне реальным. Кроме того, HLA-типирование впервые выявленных больных во фтизиатрических клиниках может быть важным для прогноза болезни и выявления лиц, у которых наиболее высок риск неблагоприятного течения заболевания,— это должно повлечь за собой и особую лечебную тактику.

**ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ И СЫВОРОТОЧНЫЕ
МАРКЕРЫ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ**

Гены, детерминирующие проявления различных аллельных вариантов антигенов на эритроцитах и белках крови, как и лейкоцитарные генетические системы, принимают участие в регуляции гомеостаза, оказывая, в частности, влияние на восприимчивость к болезням.

Большинство работ, касающихся изучения генетических маркеров крови при туберкулезе, относится к исследованию эритроцитарных антигенов систем АВ0 и Rh.

Прежде чем перейти к описанию групп крови по отдельности, на наш взгляд, следует остановиться на их общих свойствах.

Большинство групповых антигенов крови близки по своей структуре углеводным антигенам, описанным у бактерий. Химическая природа многих группоспецифических веществ еще недостаточно изучена. Более полно в этом отношении изучены антигены системы АВ0. Поэтому с некоторым допущением, говоря о биохимических свойствах антигенов системы АВ0, мы будем иметь в виду и другие группоспецифические антигены некоторых рассматриваемых здесь групп крови.

Система АВ0. Антигены крови, входящие в систему АВ0, с биохимической точки зрения представляют собой крупные водорастворимые молекулы, состоящие в основном (на 80—90%) из углеводов, которые боковыми цепями остатков сахаров соединяются с полипептидной основой. Специфичность антигенов системы АВ0 определяется различиями в строении углеводных компонентов на свободном конце цепи [Watkins S., 1966]. Наследование групп крови определяется тремя основными аллелями А, В и 0, которые образуют 6 генотипов: АА, А0, ВВ, В0, АВ, 00. Поскольку антиген 0 фенотипически не проявляется, то серологически гомозиготы АА или ВВ и гетерозиготы А0 или В0 не отличаются друг от друга. Кроме того, многочисленными исследованиями открыты более редкие аллельные варианты каждой из групп крови, поэтому эта система довольно полиморфна и не ограничивается только 6 основными генотипами [Loghem J., van de Hart M., 1954; Seyfried H. et al., 1964]. Гены, контролирующие антигены системы АВ0, находятся на хромосоме 9 человека [McAlpine P. J. et al., 1985].

Система резус (Rh). Антигены системы резус контролируются тремя основными аллелями единого резус-локуса, расположенного на хромосоме 1 человека [Wiener A., Wexler I., 1970]. Эти алле-

ли определяют 8 основных генотипов системы CDE, CDe, cDE, cDe, cde, Cde, cdE, CdE [Race R. et al., 1948].

Помимо основных, описаны многочисленные генетические варианты этих антигенов.

Следует подчеркнуть, что если на первых этапах чаще всего анализировались частоты различных групп крови у больных туберкулезом и здоровых лиц, то в последующем были начаты исследования взаимосвязи различных аспектов течения заболевания с антигенными системами крови.

Полученные различными авторами результаты весьма неоднозначны. Прежде чем остановиться на возможных причинах этого явления, необходимо проанализировать сведения литературы относительно встречаемости различных антигенов крови при туберкулезе легких.

J. Roberts (1957) и B. Lewis (1961) считают, что группа крови 0 (I) более других предрасполагает к развитию заболевания туберкулезом, так как она значительно чаще определяется у больных туберкулезом, чем у здоровых лиц. K. Viskum (1973, 1975) на основании многочисленных наблюдений также отметил преобладание среди больных туберкулезом легких лиц с 0 (I) группой крови. Э. Э. Бивелене и соавт. (1975) установили преобладание антигенов 0 (I) у больных туберкулезом по сравнению со здоровыми лицами — представителями однородной латвийской популяции.

Однако T. Oberfield и M. Kranber (1980) среди своих пациентов (больных туберкулезом), наоборот, обнаружили наиболее редкое носительство данной группы крови.

В то же время F. Vogel (1970) диагностировал достоверное преобладание группы крови A (II) у заболевших туберкулезом по сравнению со здоровыми лицами. К аналогичному заключению пришли Б. З. Ручанский и И. А. Сеттаров (1971), изучившие антигены крови у относительно большого контингента исследуемых (720 больных и 4800 здоровых).

Однако Р. И. Котлер (1929) указывает на снижение частоты A (II) группы крови у больных туберкулезом легких и повышенную способность обладателей данного антигена ограничивать специфическую инфекцию. I. Persson и соавт. (1974), Ю. Э. Годес и соавт. (1980) также утверждают, что у больных туберкулезом легких изоантиген A (II) встречается достоверно реже, чем у здоровых лиц.

Ряд исследователей не отметили различий в частоте встречаемости антигенов 0 (I) и A (II) у больных туберкулезом легких и здоровых лиц, обнаружив у них колебания

в показателях, характеризующих носительство антигенов АВ (IV) и В (III).

А. И. Беляев (1932), М. Weinberger (1943), Ю. Э. Годес и соавт. (1980) констатировали существенное преобладание среди больных туберкулезом по сравнению со здоровыми лицами индивидуумов с эритроцитарным антигеном В (III). При этом Н. Weinberger (1943) показал, что данная группа крови преобладала у больных с хроническим течением болезни, по сравнению как с впервые выявленными больными, так и здоровыми лицами. Ю. Э. Годес и соавт. (1980) установили, что вероятность развития туберкулеза легких достоверно выше у лиц с группой крови В (III), чем у индивидуумов с группами крови А (II) и АВ (IV).

Противоположную точку зрения высказывают А. И. Блинов (1929), Р. Mitra (1932), Р. Balchis и соавт. (1965), установившие, что данный антиген реже встречается у больных туберкулезом, чем у обследованных ими доноров, вследствие чего его можно считать маркером устойчивости по отношению к МБТ.

Лишь немногие исследователи определили различную частоту у больных туберкулезом и здоровых лиц фенотипа АВ (IV). При этом Р. И. Котлер (1929) установила достоверное преобладание этой группы крови у больных туберкулезом легких, а А. И. Беляев (1932) — существенную тенденцию к повышению ее частоты у больных. Напротив, S. Buckwalter и соавт. (1961) выявили более низкую частоту этого антигена у больных по сравнению с безотборными донорами.

При обследовании 726 больных туберкулезом легких и 1000 здоровых лиц, представителей украинской этническо-популяционной группы, Ю. М. Мостовой (1983) не выявил статистически достоверных различий в частоте антигенов АВ0 в сравниваемых контингентах. Сравнительное изучение распределения этих маркеров среди впервые выявленных больных, пациентов с хроническим течением специфического процесса и здоровых также не выявило значимых различий.

В табл. 11 представлены обобщенные данные по обнаружению ассоциаций групп крови системы АВ0 с заболеванием туберкулезом. Из данной таблицы видно, что чувствительность к этому заболеванию в основном связывается с группами крови В (III) и АВ (IV), а резистентность ассоциируется с группой крови А (II). В то же время многие исследователи не выявили связи заболевания тубер-

кулезом ни с одной группой крови. Поэтому, на основании вышесказанного, нельзя сделать определенного вывода об ассоциации антигенов системы АВ0 с туберкулезом.

Также значительное число работ посвящено изучению распределения у больных туберкулезом эритроцитарных антигенов группы Rh. Г. В. Толочко и соавт. (1977), Е. Д. Тимашова и соавт. (1979) показали, что носители Rh (—) антигена крови заболевают туберкулезом относительно чаще, чем носители Rh (+) антигена, а среди Rh (—) больных выше (по сравнению с контролем) частота лиц с группой крови АВ (IV). Однако М. М. Савула и соавт. (1977б) и В. Л. Созыкин и соавт. (1979) не установили статистически достоверных различий по частоте этих антигенов между больными и здоровыми.

Исследование частоты антигенов Rh (+) и Rh (—) показало, что эритроцитарные антигены Rh (—) у больных определялись достоверно чаще, чем у здоровых лиц ($19,1 \pm 1,5$ и $14,2 \pm 1,1$ [Мостовой Ю. М. и др., 1982]. Накопление этого антигена, по данным авторов, в группе больных происходит преимущественно за счет группы впервые выявленных больных (среди них данный антиген определялся в $20,73 \pm 2,0\%$, а среди пациентов с хроническим течением болезни — в $17,09 \pm 2,1\%$ случаев).

Многие исследователи [Савула М. М. и др., 1977; Созыкин В. Л. и др., 1980; Campbell A., 1956] установили одинаковую встречаемость эритроцитарных антигенов крови систем АВ0, Rh у больных туберкулезом легких и здоровых лиц (контрольная группа). На этом основании они отрицают возможную избирательную восприимчивость или устойчивость к туберкулезу индивидуумов, обладающих разными группами крови этих систем.

Некоторые авторы приводят данные о связи распределения маркеров АВ0 и Rh с разными вариантами течения туберкулеза. Анализируя исследования, отражающие взаимосвязь групп крови АВ0, Rh с особенностями течения туберкулеза легких, М. М. Савула и соавт. (1977) пришли к заключению, что носительство 0 (I) изоантигена способствует малосимптомному течению болезни и коррелирует с низкой чувствительностью к туберкулину.

Г. В. Толочко и соавт. (1977) выявили отчетливую взаимосвязь между частотой развития очаговой формы туберкулеза и принадлежностью больных к 0 (I) группе крови.

Т. Overfield и соавт. (1980) диагностировали достоверно меньшую частоту деструктивных изменений у боль-

Влияние групп крови АВ0 на восприимчивость к заболеванию

Националь- ность	Число обследованных	Маркеры	Контролируемый признак
Латвийцы	117 больных	0 (I)	Чувствительность
Датчане	548 больных 14 304 здоровых		»
Эскимосы	262 больных 720 больных 4800 здоровых	A (II)	Резистентность Чувствительность
Русские	237 больных 3650 здоровых		Резистентность
Эскимосы	190 больных	B (III)	»
Русские	2495 больных 21 304 здоровых		»
Украинцы	2495 больных 21 304 здоровых		Чувствительность
Русские	2495 больных 21 304 здоровых		»
Англичане	1000 больных 5000 здоровых	AB (IV)	»
Эскимосы	—		»
Русские	237 больных 3650 здоровых		Чувствительность
Украинцы	—		»
Русские	4010 больных 2400 здоровых		»
Бапту	939 больных 7105 здоровых		»
Англичане	450 больных 5898 здоровых		Нет различий ни по какому марке- ру групп крови AB0
Англичане	894 больных 10 000 здоровых		То же
Украинцы	374 больных		» »
Русские	686 больных		» »
Русские	674 больных 3400 здоровых		» »
Украинцы	726 больных 1000 здоровых		» »

Т а б л и ц а 11
туберкулезом

Автор, год публикации
Э. Э. Бивелене (1975) K. Viskum (1975)
M. Krånber, T. Overfield (1980) Б. З. Ручанский, И. А. Сеттаров (1971)
Р. И. Котлер (1929)
I. Persson (1974)
Ю. Э. Годес, Ф. М. Мишина (1980)
А. И. Беляев (1932)
Ю. Э. Годес, Ф. М. Мишина (1980)
M. Weinberger (1943) T. Overfield, M. Kranber (1970)
Р. И. Котлер (1929)
А. И. Беляев (1932)
Е. Д. Тимашева (1979)
S. Buckwalter (1961)
A. Campbell (1956)
J. Lewis, A. Woods (1961)
М. М. Савула и соавт. (1977)
О. М. Цветкова и соавт. (1978, 1979)
В. Л. Созыкин (1979, 1980)
Ю. М. Мостовой (1983)

ных туберкулезом легких с 0 (I) группой крови, чем у пациентов с другими маркерами этой системы.

В противоположность вышесказанному, Э. Э. Бивелене и соавт. (1975) у носителей 0 (I) эритроцитарного антигена отмечали самое короткое время от предполагаемого времени начала болезни до развития ярких клинических проявлений заболевания, а Ю. Э. Годес и соавт. (1980) диагностировали у таких лиц наиболее тяжелое течение и неблагоприятные исходы туберкулезного процесса.

К. Viskum (1975) установил, что генетический маркер 0 (I) встречается у бактериовыделителей значительно чаще, чем у абациллярных больных. Р. И. Котлер (1929) отмечал, что у обладателей группы крови 0 (I) чаще всего имели место осложнения в виде кровохарканья и хронического специфического ларингита.

Другую точку зрения высказывают Е. Д. Тимашова и соавт. (1978) и О. М. Цветкова и соавт. (1978). Материалы, приведенные этими исследователями, свидетельствуют о том, что у впервые выявленных больных с группой крови А (II) в основном развиваются «малые» формы и реже всего диагностируются кавернозные и фиброзно-кавернозные формы туберкулеза легких.

У индивидуумов с группой

крови В (III), по данным М. М. Савулы и соавт. (1977), туберкулезный процесс протекает с выраженной интоксикацией, а прекращение бактериовыделения происходит медленнее, чем у обладателей других эритроцитарных антигенов. На основании полученных результатов исследователи считают, что наличие данного антигена предрасполагает к неблагоприятному течению болезни.

В. Л. Созыкин и соавт. (1979), А. Campbell (1956) тяжелое течение болезни связывают с наличием АВ (IV) группы крови, так как фаза распада у впервые выявленных больных и массивное бактериовыделение чаще наблюдаются именно при носительстве этих эритроцитарных антигенов.

Сведения, касающиеся связи групп крови Rh с особенностями течения туберкулеза легких, менее противоречивы. Большинство исследователей наблюдали более тяжелое течение этого заболевания у обладателей изоантигена Rh (—).

Г. В. Толочко и соавт. (1977) определили, что физические феномены значительно более выражены у пациентов (больных туберкулезом) с группой крови Rh (—), чем у лиц с другими антигенами.

Е. Д. Тимашова и соавт. (1978) относят обладателей комбинации Rh (—) АВ (IV) к группе повышенного риска, так как среди них определяется самое большое число бактериовыделителей и пациентов с осложнениями болезни.

Лечение впервые выявленных больных (как с распадом, так и без распада легочной ткани) было менее эффективным у обладателей изоантигена Rh (—), чем у пациентов с Rh (+). Отмечена также большая летальность среди носителей Rh (—), чем среди Rh (+) [Савула М. М. и др., 1977; Viskum K., 1975].

Система M N S s. Антигены этой системы контролируются 4 аллелями единого генетического локуса, расположенного на хромосоме 4 человека [Bender K., 1986]. Причем аллели M, N и S по отношению друг к другу являются кодоминантными, а аллель S является доминантным по отношению к аллелю s [Walsh R., Montgomery C., 1947]. Помимо этих основных антигенов, существует также много более редких генетических вариантов антигенов M, N или S.

Система P. Генетический локус, контролирующий антигены системы P, расположен на хромосоме 22 человека [McAlpine P. J. et al., 1985]. Этот локус состоит из 4 аллелей P¹, P², P^K и P, которые обуславливают антигенное многообразие данной системы [Matson G. et al., 1959].

В. Л. Созыкин и соавт. (1979, 1980), изучив распределение эритроцитарных антигенов систем M и P у 674 боль-

ных и 1223 здоровых лиц, показали, что обладатели группы крови P (—) более подвержены заболеванию туберкулезом. Различий в частоте групп крови M у исследуемых контингентов не выявлено. Т. Overfield и соавт. (1980) установили у больных туберкулезом легких эскимосов (262 человека) по сравнению с представителями контрольной группы (307 человек) тенденцию к «накоплению» антигена M, которая сочетается со снижением встречаемости антигенов N и фенотипа MN.

Результаты исследований Ю. М. Мостового (1983) согласуются с данными Т. Overfield и соавт. (1981). Оказалось, что среди обследованных нами больных обладатели антигена M встречались достоверно чаще, чем среди представителей контрольного контингента ($43,5 \pm 1,8$ и $33,7 \pm 1,5\%$). При этом среди больных по сравнению со здоровыми было значительно снижено число лиц с фенотипом MN (соответственно $41,5 \pm 1,8\%$ у больных и $49,2 \pm 1,5\%$ у здоровых). Обладатели группы крови N в обеих группах встречались приблизительно с одинаковой частотой.

Найденная тенденция в распределении генетических признаков сохранялась и при раздельном рассмотрении их в группе впервые выявленных больных и у пациентов с хроническим течением специфического процесса.

Нами также выявлены определенные особенности в распределении антигенов P (+) и P (—). В смешанной группе больных лишь намечалась тенденция к накоплению антигена P (—) ($39,2 \pm 1,8$ и $34,8 \pm 1,5$), однако различия с контрольной группой были недостоверны. Раздельное рассмотрение частоты данного антигена в группе впервые выявленных больных и лиц с хроническим течением заболевания показало, что обнаруженная тенденция к концентрации антигена P (—) в смешанной группе больных формируется из-за того, что обладатели группы крови P (—) достоверно чаще встречаются среди больных с хроническим течением заболевания ($41,5 \pm 2,7\%$), в то время как среди впервые выявленных больных лица с этим антигеном встречались с такой же частотой, как и среди здоровых лиц.

Немногочисленные исследования посвящены изучению сывороточных антигенов, в частности, генетически детерминированных типов гаптоглобина (Hp) у больных туберкулезом легких.

Е. В. Середа и соавт. (1973), исследуя фенотипы гаптоглобина сыворотки крови у детей, страдающих различ-

Гаптоглобин — α_2 -глобулин, способный связывать свободный оксигемоглобин. Гаптоглобин является сывороточным белком, нормальная концентрация его в крови может значительно колебаться. В норме в крови содержится приблизительно 1—2 г/л гаптоглобина. Наиболее распространены 3 фенотипа гаптоглобина, наследуемые по простому менделевскому типу. Они контролируются 2 кодоминантными аллелями Hr^1 и Hr^2 одного генетического локуса. Эти аллели контролируют появление 3 фенотипов Hr : 2 гомозиготных Hr^1-1 , Hr^2-2 и одного гетерозиготного Hr^2-1 [Smithies O., 1955].

Молекула гаптоглобина состоит из 2 легких (α) и 2 тяжелых (β) цепей. α -Цепь генетически вариабельна и обуславливает фенотипическую изменчивость гаптоглобина [Connell G. et al., 1962], однако также описаны немногочисленные редкие варианты β -цепи. Установлено, что генетический локус Hr , кодирующий α -цепь, располагается на хромосоме 16.

Описаны также многочисленные генетически обусловленные редкие варианты гаптоглобина [Бейсембаева Р., 1984].

ными заболеваниями органов дыхания, в частности, выявили значительное увеличение частоты Hr^1-1 у больных туберкулезом легких по сравнению со здоровыми детьми. Частота Hr^1-1 при туберкулезе легких у детей была несколько выше, чем при муковисцидозе.

Ю. М. Мостовым и соавт. (1984) также установлено, что среди пациентов, страдающих туберкулезом легких, большинство были обладателями фенотипа Hr^1-1 . Его накопление наблюдается как в группе впервые выявленных больных, так и в группе лиц с хроническим течением болезни. Преобладание антигена Hr^1-1 у больных сочетается с равномерным снижением у них частоты фенотипов Hr^2-1 и Hr^2-2 .

В литературе имеются сообщения, что и при ряде других заболеваний (ревматизм, острые пневмонии, лейкоз) тип Hr^1-1 встречается значительно чаще у больных, чем у здоровых [Богданович Л. Н., 1966; Сыромятникова Н. В., 1967; Астрова Е. А., 1969; Connell G. et al., 1962; Arfors K. et al., 1963].

Повышенную склонность к различным заболеваниям обладателей фенотипа Hr^1-1 можно объяснить тем, что этот фенотип является более древним по происхождению [Туманов А. К., 1968; Тосаюки Я., 1979]. В настоящее время фенотип Hr^2 стал доминирующим в европейских популяциях; по-видимому, какие-то физико-химические или иммунологические особенности белка, кодируемого геном Hr^2 , придают организму большую устойчивость к ряду заболеваний. Материалы, подтверждающие положение о том, что обладатели Hr^1-1 могут быть более восприимчивыми к хроническим инфекционным заболеваниям,

приводит Л. П. Титов (1983), определивший, что выраженность ряда иммунологических показателей как у здоровых, так и у больных (туберкулезом и другой патологией) носителей гена Нр-1 была достоверно более низкой, чем у лиц с фенотипом Нр2-2. По мнению J. Grange и соавт. (1983), в настоящее время, когда постепенно начинают накапливаться данные о роли фенотипов Нр в развитии туберкулеза легких, наиболее целесообразным является комплексное изучение фенотипов Нр и иммунологических показателей. Лишь тогда полученные результаты приобретают истинно патогенетическую весомость.

Р. А. Ходжаева (1985) и Г. О. Каминская и соавт. (1986) в противоположность вышеприведенным данным определили, что гомозиготный тип Нр1-1 и гетерозиготный тип Нр2-1 у больных туберкулезом легких встречаются реже, чем у здоровых, при этом у больных значительно возрастает частота Нр2-2. Особенно отчетливо частота Нр2-2 увеличивалась у больных с процессами, склонными к хроническому течению. Исследователи предполагают, что у лиц с гомозиготным фенотипом Нр2-2 механизмы защиты организма при встрече с туберкулезной инфекцией менее совершенны и это в ряде случаев препятствует полному рассасыванию специфических изменений и способствует хронизации процесса.

J. Grange и соавт. (1985) не обнаружили разницы в распределении аллотипов гаптоглобина у больных туберкулезом и здоровых лиц. Эти авторы также не установили корреляции между аллотипами гаптоглобина и уровнями IgG, IgM, циркулирующих иммунных комплексов, величиной кожных проб с 5ТЕ в группе больных и здоровых.

Напротив, между уровнем Нр, независимо от его фенотипов, и некоторыми иммунологическими параметрами корреляционная связь была установлена. На основании этого авторы предполагают, что гаптоглобин выполняет иммунорегуляторную функцию в клеточно-зависимых иммунных реакциях, участвуя, в частности, в подавлении пролиферации лимфоцитов.

В табл. 12 приведены суммарные материалы по изучению антигенов крови систем Rh, P, MN, Нр и других маркеров у больных туберкулезом.

Анализ приведенных материалов свидетельствует о том, что изучение связи генетических маркеров крови с вероятностью развития и особенностями течения туберкулеза легких привлекает внимание исследователей и изыскания в этом направлении продолжаются. Тем не менее

**Влияние сывороточных и эритроцитарных маркеров крови
к заболеванию туберкулезом**

Националь- ность	Число обследованных	Маркеры	Контролируемый признак
Русские	4010 больных 2499 здоровых	Rh-	Чувствительность
Украинцы	726 больных 1000 здоровых		»
Украинцы	374 больных		Нет различий
Русские	674 больных 57 797 здоровых		» »
Русские	674 больных 327 здоровых	P-	Чувствительность
Эскимосы	262 больных 307 больных	M	»
Украинцы	726 больных 1000 здоровых		»
Русские	674 больных 487 здоровых	MN	Нет различий
Украинцы	726 больных 1000 здоровых	Hr1-1	Чувствительность
Русские	171 больной		»
Индонезий- цы	105 больных 141 здоровый		Нет различий
Русские	167 больных 396 здоровых	GPT1-1 ACP (CB) ESD 2-2	Чувствительность
Украинцы	726 больных 1000 здоровых	Rh- P- Rh-Hr1-1 P+ Mn Hr2-2	» Резистентность

требует объяснения неоднородность полученных результатов. Необходимо отметить, что противоречивость данных по взаимосвязи антигенов крови с различными заболеваниями, в том числе и с туберкулезом, объясняется неоднородным этническим составом исследуемых. Доказанным является факт, что у жителей различных регионов мира, представителей различных национальных групп наблюдаются достаточно существенные вариации в носительстве того или иного эритроцитарного антигена. На-

Т а б л и ц а 12
на восприимчивость

Автор, год публикации
Е. Д. Тимашова и соавт. (1979)
Ю. М. Мостовой (1983)
М. М. Савула и соавт. (1977)
В. Л. Созыкин и соавт. (1980)
В. Л. Созыкин и соавт. (1980)
T. Overfield, M. Kranber (1980, 1981)
Ю. М. Мостовой (1983)
В. Л. Созыкин и соавт. (1980)
Ю. М. Мостовой и соавт. (1984)
Г. О. Каминская и соавт. (1986)
J. Grange и соавт. (1985)
Л. Е. Пospelов и соавт. (1987)
Ю. М. Мостовой (1983)

пример, антиген А (II) редко встречается в Южной и Центральной Америке, в то время как в Северной Америке его частота достигает 25%. Высокая частота гена В (III) обнаруживается в районах востока Центральной Азии (25—30%), однако в Новом Свете и в Австралии этот аллель встречается редко — всего в 5% или вовсе отсутствует в некоторых популяциях.

Однако это лишь один аспект данной проблемы, существуют и другие. Например, известно [Муранов А. А., 1974], что с возрастом может происходить «смена» частот групп крови, кроме того, различия частот эритроцитарных антигенов у мужчин и женщин также существенны. Следовательно, в тех случаях, когда в исследуемых выборках преобладают, например, лица молодого возраста мужского пола, а в других — женского пола старших возрастных групп, распределение антигенов крови у них может быть различным и нивелировать различия в группах больных и здоровых.

В большинстве анализируемых выше работ не проводилось разделение больных по возрастно-половому составу, что могло отразиться на получаемых результатах.

Большинство из рассматриваемых работ выполнены на малом клиническом и контрольном материале, кроме того, большинство исследователей изучали антигены крови у смешанной, с точки зрения клинических форм и времени выявления болезни, группы больных.

Изучение антигенов крови у небольшого числа больных

ведет к получению недостоверных сведений, поэтому при планировании таких работ необходимы расчеты, обосновывающие число обследованных. Контрольная группа должна состоять из безотборных доноров, так как включение в нее доноров редких групп крови искажает существующую картину распределения антигенов крови у здоровых лиц. Важным, с нашей точки зрения, является изучение антигенов крови у больных с определенной тенденцией течения заболевания, так как не исключено, что скорость развития деструкции легочной ткани или, наоборот, неразвитие ее зависит от ряда индивидуальных признаков, которые кодируются разными генетическими системами, а вследствие этого и частоты маркеров будут разными. Поэтому преобладание среди исследуемых контингентов того или иного антигена зачастую зависит от доминирования в данной группе больных с определенной тенденцией течения туберкулеза легких. Подтверждением этого предположения являются материалы, полученные при изучении, например, онкологических, психиатрических и других заболеваний [Tascu C., Jonescu A., 1973].

Таким образом, для получения достоверных результатов при изучении взаимосвязи туберкулеза легких с антигенными системами крови необходимо исследовать представителей несмешанной этническо-популяционной группы, учитывать их возрастную-половую структуру, принимать во внимание клинические особенности заболевания.

Несмотря на многочисленность работ по исследованию генетических маркеров крови у лиц, страдающих туберкулезом, ряд аспектов данной проблемы изучен недостаточно. За прошедшие десятилетия мало расширился спектр изучаемых антигенных систем.

Не так давно были выполнены отдельные работы, в которых изучено одновременно распределение ряда маркеров, которые раньше не исследовались. Л. Е. Поспелов и соавт. (1986) охарактеризовали распределение у 167 больных туберкулезом аллельных вариантов 9 белковых локусов, из них 6 — проявляющихся на эритроцитах (фосфоглюконатдегидрогеназа — PGD; фосфоглюкомутаза-1 — PGM₁; глутамат-пируват-трансаминаза — GPT; аденозиндезаминаза — АДА; кислая фосфатаза — АСР; эстераза D — ESD) и 3 — на белках сыворотки крови (гаптоглобин — Hp, трансферрин — Tf и группоспецифический компонент — Gc). Исследования проводили с применением методов электрофореза в полиакриламидном и крахмальном геле.

6-фосфоглюконатдегидрогеназа (6PGD). Этот фермент катализирует окисление 6-фосфоглюконата до рибулозо-5-фосфата и при этом генерирует НАДФ-Н. С помощью электрофореза в крахмальном геле показано, что наиболее распространены 2 кодоминантных аллеля 6PGD: а и b одного аутосомного локуса, обеспечивающие появление двух гомозиготных фенотипов AA и BB и одного гетерозиготного AB [Filds R., Page C., 1963]. Такие фенотипы характерны для лейкоцитарных экстрактов. При анализе эритроцитов отмечается более сложная картина и выявляется множество других аллелей локуса 6PGD, причем каждый аллель контролирует характерную только для него активность и электрофоретическую подвижность фермента [Filds D. et al., 1971; Weissmann J., 1980]. Генетический локус фермента расположен на хромосоме 1 человека [Douglas G. et al., 1973].

Фосфоглюкомутаза (PGM). Фосфоглюкомутаза относится к группе фосфотрансфераз. Она катализирует превращение глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат. Активность этого фермента проявляется не только на эритроцитах крови, но и в ряде других тканей и органов [Beck W., 1979]. Синтез фермента регулируется тремя независимыми локусами: PGM₁, PGM₂, PGM₃. Локус PGM₁ располагается либо на коротком плече, либо на проксимальном участке длинного плеча хромосомы 1 [Douglas G. et al., 1973], а локус PGM₃ расположен на хромосоме 6 [Snell G. et al., 1979].

Каждый локус представлен рядом кодоминантных аллелей (например, PGM-1.1, PGM-1.2), причем имеются также и редкие варианты, которые в сочетании с основными аллелями обуславливают большой полиморфизм этой системы [Dobosz T., Kogioi P., 1981].

Продукты локусов PGM₁ и PGM₂ в основном выявляются в лизаатах эритроцитов с помощью электрофореза в крахмальном геле, а продукты локуса PGM₃ определяются в экстрактах тканей плаценты, фибробластах и лейкоцитах.

Глутамат-пируват-трансаминаза (GPT). Глутамат-пируват-трансаминаза участвует в обмене углеводов и метаболизме аминокислот, катализируя перенос аминной группы. Фермент присутствует как в цитоплазме (растворимая форма), так и в митохондриях (нерастворимая форма) клеток. В зрелых эритроцитах GPT присутствует только в цитоплазме. С помощью вертикального электрофореза в крахмальном геле гемолизатов эритроцитов было показано, что существует 2 кодоминантных аутосомных аллеля фермента: GPT¹, GPT², детерминирующих соответственно гомозиготные фенотипы 1-1 и 2-2 и один гетерозиготный фенотип 1-2 [Chen S., Giblett E., 1971]. Также найдено несколько редких аллелей этого фермента, в том числе и «молчащий» аллель GPT⁰, кодирующий отсутствие активности фермента в эритроцитах крови [Mithal Y. et al., 1980]. Местоположение локуса GPT пока не определено.

Аденозиндезаминаза (АДА). Аденозиндезаминаза (АДА) катализирует реакцию превращения аденозина в инозин. Этот фермент обнаружен в большинстве тканей человека, в том числе и на эритроцитах [van der Wegden M. et al., 1976]. АДА контролируется генетическим локусом, расположенным на хромосоме 20 [Tischfield J. et al., 1974]. Обнаружено 2 основных кодоминантных аллеля АДА-1 и АДА-2, встречающихся наиболее часто, и множество более редко встречающихся аллелей этой системы [Spencer N. et al., 1968].

Кислая фосфатаза (АСР). Этот фермент расщепляет различные органические фосфаты. Кислая фосфатаза обычно выявляется в гемолизатах эритроцитов с помощью электрофореза в крахмальном

геле. Раньше считали, что этот фермент встречается только на эритроцитах, однако при использовании подходящего субстрата АСР удается обнаружить и в других тканях. В частности, она является одним из основных ферментов лизосом и участвует в процессе фагоцитоза [Furth M., 1975]. Показано, что в синтезе кислой фосфатазы участвуют 3 разных кодоминантных локуса, обозначаемых ACP_1^A , ACP_1^B , ACP_1^C , расположенных на коротком плече хромосомы 2 [Ferguson-Smith M. et al., 1973]. Эти локусы контролируют соответственно гомозиготные фенотипы: А, В, С, а их комбинации обуславливают гетерозиготные фенотипы АВ, АС, ВС. Помимо указанных фенотипов, уже известно множество редких аллелей этого фермента. Для каждого фенотипа характерны определенные уровни активности фермента [Spencer M. et al., 1964].

Трансферрин (Тf). Сывороточный белок трансферрин относится к β -глобулинам (молекулярная масса 70 000 дальтон), он переносит железо из мест разрушения эритроцитов и из кишечника в костный мозг, где синтезируется гемоглобин. Трансферрин является белком. Наиболее распространен тип трансферрина Tf^c , но также встречаются В и D [Smities O., 1957]. Р. Kuhn и W. Spielmann (1979), используя метод пролонгированного изоэлектрического фокусирования в полиакриламидном геле на пластинах с последующей иммунной реакцией, показали, что существует не один аллель Tf^c , а три — Tf^{c1} , Tf^{c2} , Tf^{c3} , которые определяют 6 основных фенотипов трансферринов: C1, C2, C3, C2-1, C1-3, C2-3 [Kueppers F., Harpel B., 1980; Janssen W. et al., 1981]. Локализуется генетический локус системы Tf на хромосоме 3 [McKusick V., 1982].

Эстераза D (ESD). Эстераза D выявляется методом электрофореза в крахмальном геле в гемолизатах эритроцитов крови человека. Фермент обладает генетической полиморфностью [Hodkinson D. et al., 1973], обусловленной действием пары аллельных кодоминантных генов, находящихся на хромосоме 13 [van Heyningen V. et al., 1975]. Эти гены детерминируют появление 3 фенотипов, 2 гомозиготных: ESD 1-1, ESD 2-2 и одного гетерозиготного ESD 1-2 [Kosa F. et al., 1981]. Показано, что полиморфизм системы ESD значительно шире, поскольку были выявлены новые необычные фенотипы, детерминируемые различными редкими аллельными вариантами этой генетической системы [Berg K. et al., 1976; Olaisen B. et al., 1981].

Группоспецифический компонент (Gc). Этот сывороточный белок выявляется при помощи электрофореза в крахмальном или полиакриламидном геле. Обнаруживается 3 его основных фенотипа: Gc 1-1, Gc 2-2, Gc 2-1, детерминируемые 2 аллелями — Gc^1 и Gc^2 [Hirshfield T., 1962; Kitchin F., Beag A., 1966]. Помимо этих аллелей, также выявляются различные генетически обусловленные варианты Gc [Ishimoto I. et al., 1979; Cleve H. et al., 1981]. Локус Gc тесно сцеплен с локусом сывороточного альбумина и находится на хромосоме 4 [McKusick M., 1982]. Существует мнение, что этот белок может участвовать в транспорте витамина D.

Среди обследованных больных 41 страдал очаговым, 72 — инфильтративным, 6 — диссеминированным, 35 — фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, у 9 была туберкулома. У 123 больных определялось бактериовыделение и у 131 — полости распада. Среди обследованных больных было 109 мужчин и 58 женщин.

В результате электрофоретического анализа образцов крови, полученных от больных туберкулезом, было установлено, что наблюдаемые численности генотипов соответствуют ожидаемым согласно уравнению Харди — Вейнберга для 7 белковых локусов из 9 изученных: PGD, PGM₁, ADA, Hp, Gc, Tf, GPT. В двух случаях для локусов кислой фосфатазы и эстеразы D обнаружено достоверное отклонение распределения генотипов от теоретического. Для локуса эстеразы D это обусловлено недостатком, по сравнению с ожидаемым, индивидов с гетерозиготным генотипом 1-2. Для локуса кислой фосфатазы — недостатком двух гетерозиготных генотипов AB и AC.

Выявленные частоты генотипов были сопоставлены с данными, полученными Ю. П. Алтуховым и соавт. (1981) при изучении группы доноров русской национальности, проживающих в Москве. Результаты представлены в табл. 13. По 3 белковым локусам (GPT, ACP и ESD) в группе больных туберкулезом выявлены достоверные отличия от результатов, полученных в группе здоровых доноров. Для локуса глутамат-пируват-трансаминазы эти различия были обусловлены повышенной частотой встречаемости у больных туберкулезом гомозигот по генотипу 1-1, для локуса эстеразы D — гомозигот 2-2. Для локуса кислой фосфатазы различия обусловлены тем, что у больных туберкулезом повышена частота встречаемости генотипа CB по сравнению со здоровыми лицами.

Вышеприведенные материалы свидетельствуют о том, что изучение встречаемости отдельных эритроцитарных и сывороточных антигенов у больных туберкулезом легких показывает, что некоторые из них достоверно чаще встречаются у больных, чем у здоровых, другие — наоборот. Причем в ряде случаев наблюдаются одинаковые изменения во всех исследуемых контингентах больных, а в других изменения происходят за счет либо группы впервые выявленных пациентов, либо больных с хроническим течением болезни.

Помимо этого, были изучены и такие генетические маркеры, как аллотипы иммуноглобулинов.

Генетическая система иммуноглобулинов достаточно сложна, что связано со сложным структурным строением молекул иммуноглобулинов.

Имуноглобулины являются тетрамерными молекулами γ -формы, состоящими из двух идентичных легких цепей (L-цепи), содержащих около 220 аминокислотных остатков и состоящих из 2 гомологичных доменов (по 110 аминокислотных остатков каждый) и двух идентичных тяжелых цепей (H-цепи), содержащих около 440 аминокислотных

Таблица 13

Сравнение частот генотипов полиморфных белковых локусов
у больных туберкулезом и доноров

Локус	Генотип	Частота генотипов		χ^2
		больные	доноры	
PGD	a	0,8723	0,9253	5,46
	ac	0,1277	0,0734	
	c	0,0000	0,0013	
PGM ₁			1553	3,56
	1-1	0,5725	0,5016	
	1-2	0,3333	0,4157	
	2-2	0,0942	0,0827	
GPT			1559	10,40 *
	1-1	0,4714	0,3330	
	1-2	0,3857	0,4781	
	2-2	0,1429	0,1889	
ADA			1006	2,35
	1-1	0,8143	0,8625	
	1-2	0,1786	0,1328	
	2-2	0,0071	0,0047	
ACP			1047	
	AA	0,1429	0,1029	
	BB	0,4429	0,4233	
ACP			0,0010	23,44 *
	CC	0,0000	0,0000	
	AB	0,3071	0,4272	
ACP			0,0117	
	AC	0,0000	0,0117	
	CB	0,1071	0,0339	
ESD			1030	9,32 *
	1-1	0,8071	0,8415	
	1-2	0,1571	0,1513	
	2-2	0,0357	0,0072	
Hp			965	3,34
	1-1	0,1446	0,1006	
	1-2	0,4337	0,4766	
	2-2	0,4217	0,4227	
Gc			1540	2,1
	1-1	0,4717	0,4134	
	1-2	0,4214	0,4759	
	2-2	0,1069	0,1107	
Tf			1553	3,2
	cc	0,9581	0,9718	
	cb	0,0299	0,0128	
	cd	0,0120	0,0154	
	N		1560	

* Достоверность отличий $p < 0,001$.

остатков и состоящих из 4 гомологичных доменов (по 110 аминокислотных остатков каждый).

L-цепи бывают двух типов — каппа (κ) и лямбда (λ) и есть девять H-цепей (μ , δ , γ_1 , γ_2 , γ_3 , γ_4 , α_1 , α_2 и ϵ), соответствующих девяти различным классам и подклассам антител IgM, IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgE [Bender K., 1985].

Специфичность антител зависит от аминокислотной последовательности. NH-концевые домены L- и H-цепей несут всю вариабельность различных антигенов. Эти домены носят название «вариабельных» частей (V_L и V_H), остальные — «константных» частей (C_L и C_H) [Sakano H. et al., 1979; Baltimore P., 1982; Hood L., 1984].

Человеческий геном несет 3 кластера генов, детерминирующих антитела: один — для L-цепей κ типа (локализован на хромосоме 2), один — для L-цепей λ -типа (локализован на хромосоме 22), и один — для H-цепей (локализован на хромосоме 14) [Blattner F. R., Ruskert P. W., 1984].

В настоящее время у человека наиболее хорошо изучены три генетические полиморфные иммуноглобулиновые системы — Gm, Km, A2m. Gm-система является генетическим маркером γ -цепей, причем полиморфизм этой системы проявляется в молекулах IgG всех 4 подклассов [Grubb A., 1956]. Известно около 30 аллелей Gm, определяющих значительное разнообразие фенотипов Gm. Отдельные подклассоспецифичные факторы системы Gm наследуются гаплотипично, например факторы G1m (1) и G1m (17). Маркеры γ_1 -цепей всегда наследуются совместно. Этим свойством система Gm напоминает систему генов комплекса HLA.

Km-система является генетическим маркером κ -цепей. Имеется 4 аллеля в одном аутосомном локусе [Km 1, Km 1, 2; Km 3 (—)], последний аллель является «молчащим» [Poratz C. et al., 1964]. Так как один из 4 аллелей Km-системы антигенно не реализуется, то можно обнаружить только 6 фенотипов этой системы, хотя их может детерминировать 10 генотипов. Генетические факторы Km-системы наследуются кодоминантно. A2m-система является генетическим маркером α_2 -цепей (тяжелых цепей), поэтому факторы этой системы могут быть обнаружены только в IgA₂-молекулах.

А. Е. Пospelов и соавт. (1989) изучали взаимосвязь распределения аллотипов иммуноглобулинов и восприимчивости к туберкулезу. В результате исследований не было обнаружено различий в частоте встречаемости аллотипов иммуноглобулинов G1m (1, 2, 4), G3m (12), Km1 у больных туберкулезом и здоровых лиц. В то же время авторами было показано, что у больных туберкулезом чаще встречаются фенотипы аллотипов иммуноглобулинов G1m(+1) G1m(+2) — 42,3% и G1m(+1) G1m(+2) G1m(—4) — 24,2% по сравнению со здоровыми лицами (29,7% и 12,1% соответственно; $p < 0,05$). С другой стороны, у больных туберкулезом по сравнению со здоровыми донорами имело место понижение частоты встречаемости фенотипа G1m(—1) G1m(—4) — 16,1, против 29,7% и фенотипа G1m(—1) G1m(—2) G1m(—4) — 16,8, против 28,6%. Носительство того или иного фенотипа аллотипов

IgG, возможно, влияет на течение туберкулезного процесса. У больных с неблагоприятной динамикой туберкулезного процесса была повышена частота встречаемости фенотипов $G1m(+1) G1m(+2)$, $G1m(+1) G1m(+4)$ по сравнению со здоровыми лицами (46,9 против 34,8 % и 31,3 против 16,7%; $p < 0,05$ соответственно).

Результаты клинико-генетических исследований и изучение ассоциаций ряда маркеров с заболеванием туберкулезом, свидетельствуют о том, что восприимчивость к этой болезни находится под полигенным контролем. В организме человека имеется целый комплекс генетически детерминированных различных антигенов крови. Поэтому при изучении генетических маркеров крови с целью выявления индивидуумов, наиболее склонных к развитию туберкулезного процесса, целесообразно исследование комплекса антигенов крови. Такой подход логичен и при изучении других мультифакториальных заболеваний.

Изучение многокомпонентных ассоциаций значительно расширяет информацию об индивидууме, выявляет истинно доминирующие ассоциации антигенов крови, сводит к минимуму частоту случайных сочетаний.

Публикации по исследованию взаимосвязи туберкулеза с несколькими генетическими маркерами одновременно единичны и касаются в основном изучения распределения антигенов крови системы Rh внутри системы ABO [Тимашова Е. Д. и др., 1977; Overfield T., 1980].

Ю. М. Мостовой и соавт. (1984) изучили антигенный спектр, состоящий из 14 генетических маркеров крови — эритроцитарных систем ABO, Rh, MN, P и сывороточной системы Hr. При изучении этого спектра возможно образование более чем 1000 фенотипов по антигенам крови. Наибольший интерес представляют пятикомпонентные комбинации, в которые входят представители всех рассматриваемых систем.

С помощью ЭВМ было установлено, что в исследуемом спектре антигенов крови может быть 144 пятикомпонентных ассоциаций. Была рассмотрена частота этих ассоциаций у больных туберкулезом легких и здоровых лиц.

Большинство пятикомпонентных ассоциаций антигенов крови с одинаковой частотой определялось как среди больных туберкулезом легких, так и среди лиц контрольной группы. Однако было установлено, что ряд исследуемых комбинаций обнаруживается только у больных туберкулезом и не встречается в группе здоровых лиц. Также были найдены сочетания антигенов крови, которые достоверно

чаще встречались в группе больных по сравнению с представителями контрольного контингента (табл. 14).

Таблица 14

Распределение пятикомпонентных ассоциаций у больных туберкулезом легких и здоровых лиц ($M \pm m$, %)

Пятикомпонентные ассоциации антигенов	Больные туберкулезом легких (n=726)	Статистическая обработка		Здоровые (n=1000)
		t	p	
ORh(-)NP(-)Hr1-1	0,69±0,11			Не встречались
ORh(-)MP(+)HP1-1	1,23±0,31	2,11	<0,05	0,3±0,07
ORh(+)NP(-)Hr2-1	0,96±0,16	2,0	<0,05	0,2±0,04
ARh(-)MNP(-)HP1-1	0,55±0,07			Не встречались
ARh(-)MNP(+)Hr1-1	1,37±0,33	2,3	<0,02	0,3±0,07
ARh(-)MP(-)Hr2-2	0,82±0,12	2,1	<0,05	0,1±0,03
BRh(-)MP(-)Hr1-1	0,41±0,1			Не встречались
BRh(-)NP(+)Hr2-2	0,41±0,1			» »
BRh(-)MNP(-)Hr1-1	0,55±0,12			» »
Brh(-)MP(-)Hr2-2	1,51±0,35	2,3	<0,02	0,4±0,09
BRh(+)NP(-)Hr1-1	0,96±0,16	2,0	<0,05	0,2±0,04
ABRh(+)MP(-)Hr1-1	0,82±0,12	2,1	<0,05	0,1±0,03
ABRh(-)MP(+)Hr1-1	0,82±0,12	2,1	<0,05	0,1±0,03

В большинстве пятикомпонентных ассоциаций, которые обнаруживались только у больных туберкулезом легких, определяется сочетание Rh(-)P(-)Hr1-1. В связи с этим была рассмотрена встречаемость данной комбинации у здоровых лиц, у всех обследованных больных, а также отдельно у впервые выявленных больных и пациентов с хроническим и рецидивирующим течением специфического процесса (рис. 7). Оказалось, что у здоровых лиц сочетание Rh(-)P(-)Hr1-1 является одним из самых редких и встречается в 0,4%. Среди больных эта комбинация определялась в 4,27%, причем это происходило за счет «концентрации» ее в группе больных с хроническим течением болезни, у которых она встречалась достоверно чаще, чем среди впервые выявленных больных (см. рис. 7).

Проведенный анализ позволил определить, что комбинации Rh(-)P(-); Rh(-)Hr1-1, P(-)Hr1-1 также достоверно чаще определялись у больных туберкулезным процессом, чем у представителей контрольной группы (рис. 8).

Однако частота этих сочетаний была приблизительно одинаковой в группе впервые выявленных больных и больных с хроническим течением болезни. Частота сочетания антигенов Rh(-), P(-)Hr1-1 не между собой, а с други-

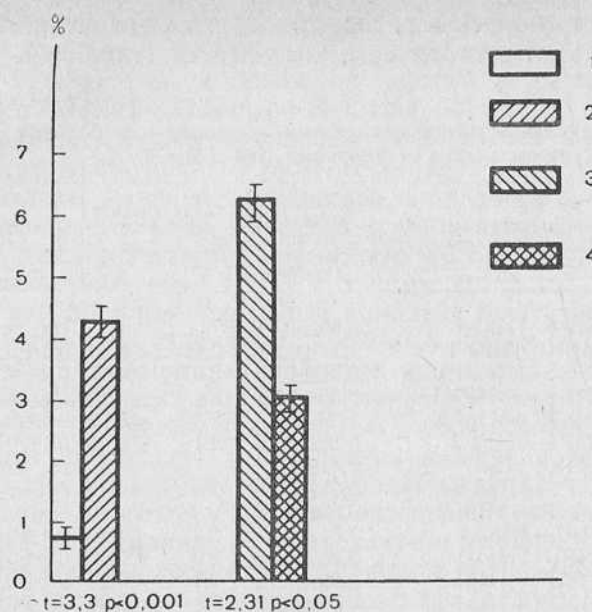


Рис. 7. Распределение трехкомпонентной ассоциации Ph(—) P(—) Hrp1-1 у больных туберкулезом легких.
 1 — здоровые; 2 — общая группа больных; 3 — больные хроническим туберкулезом; 4 — впервые выявленные больные.

ми маркерами достоверно не различалась в сравниваемых группах больных и здоровых лиц.

При изучении пятикомпонентных антигенных ассоциаций было обнаружено, что некоторые из них встречались преимущественно у здоровых лиц, но не у больных туберкулезом легких.

Причем чаще всего основой, или ядром, этих пятикомпонентных сочетаний была ассоциация P(+)MNHp2-2, к которой с различной частотой присоединялись антигены других систем. Это послужило основанием для отдельного рассмотрения ассоциации P(+)MNHp2-2 у больных туберкулезом и здоровых лиц. Было установлено, что у здоровых лиц эти ассоциации определялись достоверно чаще, чем у больных туберкулезом, причем среди лиц с хроническим течением болезни обладатели этой ассоциации встречались значительно реже, чем среди впервые выявленных больных (соответственно 22,1 и 4,39%).

Таким образом, можно было констатировать, что среди всех пятикомпонентных ассоциаций, которые ассоциирова-

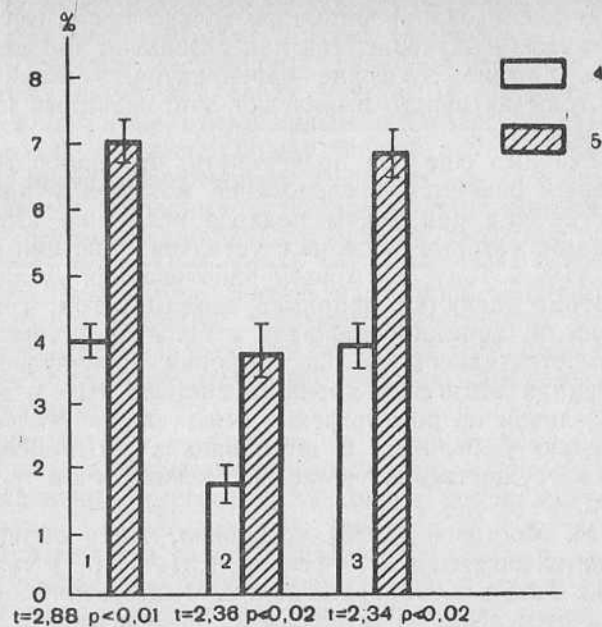


Рис. 8. Распределение двухкомпонентных ассоциаций у больных туберкулезом легких и здоровых лиц.

1 — ассоциация Rh(-)P(-); 2 — ассоциация Rh(-)Hr1-1; 3 — ассоциация P(-)Hr1-1; 4 — здоровые; 5 — больные.

лись с повышением восприимчивости к туберкулезу, наиболее часто определялась трехкомпонентная комбинация Rh(-)P(-)Hr1-1, наличие которой, по-видимому, способствует и неблагоприятному течению специфического процесса — деструкции легочной ткани у впервые выявленных больных, переходу туберкулеза в хронические формы.

«Доминирование» ассоциаций Rh(-)P(-); Rh(-)Hr1-1; P(-)Hr1-1 у больных туберкулезом легких по сравнению со здоровыми лицами дает основание предполагать, что их наличие при неблагоприятных условиях в наибольшей степени способствует возникновению туберкулезного процесса.

Таким образом, исследование генетических маркеров крови позволяет выделить ряд комбинаций антигенов, которые выявляют слабое звено в генотипе индивидуумов по отношению к туберкулезной инфекции, а также определить контингент лиц, склонных к неблагоприятному течению болезни.

Такие исследования имеют не только теоретическое, но и практическое значение, так как позволяют индивидуализировать профилактические мероприятия, усовершенствовать методы активного выявления лиц, склонных к развитию туберкулеза.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что наиболее целесообразным является исследование комплекса антигенов крови, так как при таком подходе возможно выделение ассоциаций, которые связаны с устойчивостью или восприимчивостью к тому или иному заболеванию. Доказательством этому являются, например, данные о том, что система крови М, «доминировавшая» у больных туберкулезом, при самостоятельном ее рассмотрении нивелировалась в комбинациях антигенов крови, а система Р(—), которая при отдельном ее рассмотрении имела лишь тенденцию к накоплению у больных в комбинациях антигенов, определялась существенно чаще у больных, чем у здоровых лиц.

Ю. М. Мостовой (1983) установил, что у обладателей комбинаций антигенов Р(—)Нr1-1, Rh(—)Р(—) чаще, чем у других больных, обнаруживались существенные патологические изменения в гемограмме, независимо от формы патологического процесса. Интересно отметить, что у обладателей фенотипа Нr1-1 чаще, чем у других, отмечалась лейкопения, а у обладателей Нr2-2 — выраженная эозинофилия. Эти сведения могут служить основанием для углубленного исследования иммунологических показателей у обладателей различных фенотипов гаптоглобина, так как вышеуказанные характеристики крови в некоторой степени отражают иммунологический статус индивидуума.

Динамика рентгенологических показателей является одной из ведущих характеристик, отражающих клиническое течение специфического процесса. Она демонстрирует эффективность проводимой терапии, дает возможность, в совокупности с другими показателями, судить об излечении туберкулеза, степени выраженности остаточных изменений.

Среди больных, результаты обследования которых приводятся в работах Ю. М. Мостового и соавт. (1984, 1985), у большинства пациентов, не имевших сочетания отрицательных индивидуальных генетических признаков (71,1%), положительная рентгенологическая динамика наблюдалась к 6-му месяцу лечения, у больных же с «негативными» генетическими признаками — только к 8—9-му месяцу. К концу года лиц с незакрывшимися полостями распада

также было достоверно больше среди больных с отягощенным генетическим фоном, чем без такового.

Не отмечено достоверных различий в выраженности остаточных изменений среди изучаемых контингентов (с отягощенным и не отягощенным генетическим фоном) к концу срока лечения. Однако внутри группы больных с комбинациями «негативных» генетических признаков индивидуумы с большими остаточными изменениями встречались достоверно чаще, чем с малыми. В группе больных, служивших контролем, такая закономерность отсутствует.

Бактериовыделение, как и изменения рентгенологической картины, является основным объективным показателем течения туберкулеза легких. Кроме того, известно, что сведения о бактериовыделении отражают эпидемиологическую ситуацию.

До настоящего времени не до конца изученными остаются причины, вызывающие различную массивность бактериовыделения и его неодинаковую продолжительность у больных.

Представляется целесообразным сравнение количественных показателей бактериовыделения у лиц с неодинаковыми антигенами крови. Основанием для этого, кроме вышеуказанного, может служить гипотеза об антигенной мимикрии, суть которой состоит в том, что наличие общих антигенов у микроба и человека приводит к неспособности организма распознавать вредоносный агент и развивать против него иммунный ответ. Вследствие этого возрастает вирулентность возбудителя, удлиняется время его жизнедеятельности. Кроме того, известна избирательная способность микробов и их токсинов расщеплять лишь отдельные групповые антигены. Например, ферменты *Cl. perfringens* разрушают групповые антигены O(I) и A(II), а стрептококки избирательно действуют на M- и N-факторы крови [Сохин А. А., 1975, 1981].

Исследования по сопоставлению распределения антигенов крови и особенностей бактериовыделения у больных туберкулезом легких единичны. К. Viskum (1975), сравнивая распределение групп крови у абациллярных и бациллярных больных, установил у последних более частое представительство групп крови O(I) и AB(IV), I. Persson (1974) при аналогичном исследовании различий не нашел.

М. М. Савула и соавт. (1977) обнаружили, что абацилларование в сроки до 3 мес чаще всего наблюдалось у обладателей группы крови O(I), реже всего — у индивидуумов с антигенами крови B(III). В. Л. Созыкин и соавт. (1980)

также отметили, что реже всего абациллирование достигается у лиц с группой крови В(III), а у Р(+)-положительных впервые выявленных больных абациллирование достигалось в 2,6 раза реже, чем у Р(-)-лиц.

В литературе отсутствуют сведения относительно связи между антигенами других систем крови и бактериовыделением, а также между его массивностью и антигенами крови больного.

Ю. М. Мостовой (1982) изучил распределение антигенов крови систем АВ0, Rh, MN, P, Hr у 126 впервые выявленных больных туберкулезом. Для исключения других факторов, влияющих на массивность бактериовыделения, в основную и контрольную группы включены лица, страдающие очаговым и диссеминированным туберкулезом легких, получавшие сходное противотуберкулезное лечение в течение приблизительно одного и того же промежутка времени. Для учета бактериовыделения применялось сочетание бактериоскопического и культурального методов исследования.

При сравнении распределения антигенов групп крови у впервые выявленных бактериовыделителей (66 человек) и пациентов, не выделявших микобактерии (60 человек), отмечено, что среди первых несколько чаще встречались обладатели антигенов А(II) и Rh(-) (А(II) — 42,4 и 35,8% соответственно, а Rh(-) — 18,2 и 8,8% соответственно, однако различия не были статистически достоверными, а лишь имели характер тенденции. По другим антигенам крови различий между бациллярными и абациллярными больными не найдено.

Исследование частоты эритроцитарных и сывороточных антигенов крови у пациентов со скудным и обильным бактериовыделением показало, что у последних антиген Rh(-) встречался достоверно чаще, чем у первых ($68,7 \pm 7,8\%$ и $33,3 \pm 8,2\%$). В группе больных с обильным бактериовыделением наблюдается существенная тенденция к накоплению антигенов Р(-).

Изучение частоты двух- и трехкомпонентных ассоциаций антигенов крови у больных со скудным и обильным бактериовыделением показало, что комбинация Rh(-)Р(-) достоверно чаще встречалась у последних ($29,9 \pm 6,1\%$ и $11,8 \pm 3,7\%$).

Прекращение бактериовыделения у обладателей комбинации антигенов Rh(-)Р(-) наступало обычно на 3—4 нед позже, чем у носителей других генетических маркеров изученных систем.

Таким образом, было установлено, что антигены ряда генетических систем групп крови в определенной степени влияют на количественные показатели бактериовыделения. Дальнейшие исследования в этом направлении весьма перспективны, так как они могут значительно дополнить наши знания о механизмах бактериовыделения.

В связи с открытием L-форм МБТ весьма интересным было бы исследование антигенных маркеров крови у лиц, выделяющих такие формы.

Несмотря на совершенствование методик применения противотуберкулезных препаратов, проведение профилактических мероприятий с целью предупреждения нежелательного действия лекарственных средств, частота побочных и особенно аллергических реакций в последние годы возрастает [Хоменко А. Г., 1980]. В связи с этим необходимы исследования по установлению роли индивидуальных факторов в реакции организма на лекарственные препараты [Северова Е. Я., 1977; Скаун Н. Н., 1981], так как токсические и аллергические проявления лекарственной терапии во многом генетически обусловлены [Адо А. Д., 1978; Ксенофонов Ю. П., 1978].

Частым осложнением при лечении препаратами, производными гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), являются гепатотоксические реакции, причем известно, что чаще они возникают у лиц, быстро инактивирующих изониазид, поскольку у них высвобождается значительно больше производных гидразина, в частности, ацетилгидразина, который может вызывать дистрофические и некротические поражения печени [Ивлева А. Я., 1979; Foy W., 1975; Schumacher G., 1975].

Ю. М. Мостовой (1981) исследовал частоту типов гаптоглобина сыворотки крови у 42 больных — быстрых инактиваторов изониазида, в ходе лечения которых возникли осложнения со стороны гепатобилиарной системы.

Клинические проявления поражения печени характеризовались полиморфностью и в большинстве случаев возникали на 3—4-й неделе применения изониазида. У 27 больных были установлены явления острого гепатита, у 10 — холангита, у 5 — обострение желчнокаменной болезни. Острый гепатит развивался подобно вирусному: поражения печени с выраженными проявлениями цитолитического синдрома с желтухой. Характерным было отсутствие преджелтушного периода, острое начало болезни, увеличение и болезненность печени. В большинстве случаев активность аланин-аминотрансферазы была выше

200 ЕД. Активность щелочной фосфатазы выше 18 ЕД наблюдалась у 18 больных с острым гепатитом.

У 16 исследуемых больных (38,1%) был выявлен сывороточный антиген Нр1-1, у 14 — Нр2-1, у 12 — Нр2-2 (соответственно 33,4 и 28,5%). При сравнении с распределением типов гаптоглобина в общей группе больных оказалось, что среди больных туберкулезом легких — быстрых инактиваторов изониазида, у которых в ходе лечения появились симптомы гепатотоксической патологии, отмечается существенное увеличение частоты Нр1-1. Причем необходимо подчеркнуть, что это происходит на фоне повышенной частоты фенотипа гаптоглобина 1-1 среди больных туберкулезом по сравнению с безотборными донорами.

Следовательно, можно считать, что сочетание у больных туберкулезом легких быстрой инактивации изониазида с сывороточным антигеном Нр1-1 является одним из факторов повышенного риска возникновения осложнений в виде печеночных поражений при применении препаратов группы ГИНК. Особенно опасно применение изониазида у указанных пациентов старше 50 лет и у индивидуумов, злоупотребляющих алкоголем.

Среди токсических реакций, наблюдаемых у больных туберкулезом легких вследствие применения лекарственных средств, большой удельный вес занимают нарушения функции пищеварительной системы [Яценко Б. П., 1980]. Многие химиопрепараты (ПАСК, этионамид, пиразинамид, этамбутол и др.) при приеме внутрь раздражают слизистую оболочку пищеварительного канала, обуславливая анорексию, тошноту, рвоту, боль в животе, метеоризм, способствуя развитию гастритов, язвенной болезни желудка. Немаловажную роль в возникновении осложнений и патологии со стороны желудочно-кишечного тракта играют генетические факторы. Принимая во внимание этот факт, Ю. М. Мостовой и соавт. (1982) сравнили антигенный спектр крови у 60 больных туберкулезом легких с сопутствующим гастритом и язвенной болезнью желудка и у 79 пациентов без изменений со стороны желудочно-кишечного тракта. Было установлено, что у больных с выраженными диспепсическими расстройствами чаще, чем у лиц без таких поражений, определялся антиген 0(I), а у больных с язвенной болезнью желудка он достоверно преобладал по сравнению с другими антигенами. Среди этого контингента пациентов чаще, чем у лиц контрольной группы, определялись обладатели группы крови Rh(—). Необходимо подчеркнуть, что ассоциативная связь язвенной бо-

лезни желудка с группами крови 0(I) и Rh(—) подтверждена исследованиями Б. А. Альтшулер, М. Ю. Маликова (1980) и рядом других более ранних работ.

Таким образом, собственные наблюдения и анализ данных литературы позволяют считать, что больные туберкулезом легких — обладатели комбинации антигенов 0(I) и Rh(—), составляют группу риска в отношении развития у них поражений желудочно-кишечного тракта. Существующая у данных индивидуумов предрасположенность к болезни может легко реализоваться, так как проводимая химиотерапия в данной ситуации является мощным провоцирующим фактором.

В настоящее время наблюдается повсеместный рост аллергических заболеваний среди различных контингентов населения [Адо А. Д., Богова А. В., 1975]. Их частота у больных туберкулезом легких еще более значительна и имеет тенденцию к росту [Пухлик Б. М. и др., 1982]. Сопутствующие аллергозы и аллергические состояния, которые возникают у больных в ходе проводимого лечения, значительно отягощают прогноз заболевания, затрудняют его лечение. Поэтому выявление среди больных индивидуумов, склонных к развитию аллергических заболеваний, является чрезвычайно важной проблемой. Б. М. Пухлик и соавт. (1982) исследовали ассоциации антигенов крови и инактивацию изониазида у 114 больных туберкулезом легких с сопутствующими аллергозами и 153 пациентов без проявлений аллергии.

Оказалось, что среди больных туберкулезом с сопутствующими аллергозами ассоциация антигенов Rh(+) Hр2-2 в сочетании с медленной инактивацией изониазида встречалась достоверно чаще, чем у больных без проявлений аллергии. У этих пациентов также достоверно чаще, чем у больных без такой патологии, выявлялась ассоциация антигенов крови A(II)Rh(+)Hр2-2. Обращает на себя внимание тот факт, что во всех ассоциациях антигенов крови, которые чаще встречались у больных туберкулезом с сопутствующими аллергическими заболеваниями, определялся сывороточный антиген Hр2-2. Клинически аллергические проявления у обладателей фенотипа Hр2-2 выражались в бронхоспазме, а при неадекватном лечении трансформировались в состояние преаастмы.

Таким образом, описанные выше результаты исследований дают основание утверждать, что изучение генетических маркеров крови может быть с успехом использовано в целях прогнозирования течения специфического процес-

са, а также для предупреждения развития токсических, аллергических реакций коррекции фармакотерапии больных туберкулезом легких.

В практической фтизиатрии сведения об антигенной структуре крови больных пока не нашли широкого применения. Тем не менее такие материалы в будущем должны позволить существенно оптимизировать профилактические мероприятия, улучшить лечение больных.

Ю. М. Мостовой и соавт. (1985) приводят данные об опыте лечения больных, которые прошли генетическое консультирование. Например, впервые выявленным пациентам без распада легочной ткани, у которых определялась суммация неблагоприятных индивидуальных генетических признаков, что может способствовать в последующем деструкции легочной ткани и переходу процесса в хронические формы, специфическую химиотерапию начинали с внутривенного введения изониазида и назначения с самого начала лечения рифадина и этамбутола. Кроме того, в комплекс лечения таких больных на ранних этапах целесообразно вводить этамизол, который стимулирует аденокортикотропную функцию гипофиза и пентоксил, подавляющий активность протеолитических ферментов.

Как было показано выше, риск возникновения аллергических реакций значительно возрастает у индивидуумов, обладающих ассоциацией антигенов крови A(II)Rh(+) Hр2-2 или сочетанием медленной инактивации изониазида с комбинацией антигенов Rh(+)Hр2-2. Поэтому в комплекс лечения таких больных следует включать гипосенсибилизирующие средства, а антибактериальные препараты назначать после комплексного обследования пациентов у врача-аллерголога.

Аллергические проявления у обладателей фенотипа Hр2-2 часто сопровождаются бронхоспазмом, вероятность возникновения которого значительно возрастает у лиц с высокими показателями массы тела по отношению к росту. Это следует учитывать при лечении больных и особенно при проведении бронхологических манипуляций. В комплекс лечения таких больных необходимо включать бронхолитические препараты, а в дополнение к общепринятым мерам подготовки к бронхографии или санации трахеобронхиального дерева за 3 дня до манипуляции рекомендуется принимать либексин, который, не подавляя работу дыхательного центра, уменьшает кашлевое возбуждение, препятствует рефлекторному сокращению гладких мышц и

стенозу бронхиол. За 20 мин до манипуляции больной должен получить ингаляцию одним из стимуляторов — β -адренорецепторов (асмопент, сальбутанол и др.). Эти мероприятия в сочетании со строгим выполнением правил проведения бронхологических манипуляций предупреждают возникновение бронхоспазма у лиц, склонных к его развитию.

Знание того, что сочетание сывороточного белка Hр1-1 и быстрой инактивации ГИНК часто приводит к возникновению осложнений со стороны печени при применении изониазида, дает основание сочетать применение препаратов группы ГИНК с приемом серипара, эссенциале, обладающих достаточным защитным эффектом при воздействии гепатотоксических средств.

Больным туберкулезом легких, у которых обнаруживаются ассоциации 0(I)Rh(—), нецелесообразно назначение препаратов, отрицательно влияющих на слизистую желудочно-кишечного тракта, так как такие лица имеют склонность к развитию диспепсических явлений, гастритов, язвенной болезни желудка.

Таким образом, приведенные примеры показывают, что знание ряда наследуемых признаков организма (в частности, сведения о маркерах эритроцитов и белков крови) значительно расширяет информацию о больном, что может способствовать проведению более адекватной терапии и расширяет возможности прогнозирования течения специфического процесса.

В последние годы резко возрос интерес к исследованию лейкоцитарных антигенов системы HLA при различных заболеваниях, в том числе и туберкулезе легких. Вместе с тем значительно уменьшилось число работ, в которых рассматривается ассоциативная связь заболевания с другими генетическими признаками человека.

Необходимо отметить, что исследования эритроцитарных, сывороточных, тромбоцитарных, других антигенов крови, конституциональных характеристик, инактивации ГИНК при туберкулезе, не потеряли своей актуальности. Их необходимо продолжить, сочетая с другими исследованиями — генетическими, иммунологическими, биохимическими. Следует отметить, что пока нет работ по исследованию клинко-иммунологических, клинко-биохимических, клинко-микробиологических параллелей у обладателей различных антигенов и их комбинаций при туберкулезе легких.

Изучение спектра наиболее доступных (в силу методических причин) антигенов крови и их сочетаний необходимо проводить в каждом регионе страны, а наиболее информативные данные целесообразно использовать при проведении профилактических и лечебных мероприятий.

Ждет своего рассмотрения вопрос о роли ассоциаций антигенов различных систем, например эритроцитарных и лейкоцитарных, сывороточных и тромбоцитарных, в восприимчивости или, наоборот, в устойчивости к туберкулезной инфекции.

В связи с вышеизложенным возникают и другие, в том числе клинические аспекты проблемы.

Дальнейшее исследование генотипа больных туберкулезом легких в ближайшем будущем должно ответить на ряд вопросов, которые до настоящего времени разработаны недостаточно. Например, известно, что туберкулезом легких чаще болеют мужчины, чем женщины, что в основном связывают с социальными причинами. Однако такая трактовка недостаточно убедительна. Исследования Г. Н. Калмыкова, Л. Р. Черниковец (1979), Т. Loos (1976) позволяют предположить, что большая подверженность мужчин туберкулезу легких объясняется половым фактором, связанным с генами, расположенными в хромосоме 5.

Можно также отметить, что в настоящее время по-прежнему нередки случаи «стремительного» туберкулеза, когда деструктивный или диссеминированный процессы развиваются у лиц, недавно прошедших флюорографическое обследование, не выявившее патологии.

По-видимому, решение этих и многих других проблем фтизиатрии возможно лишь при помощи комплексных исследований (включающих генетические), перспективность которых несомненна, а необходимость является велением времени.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ НАСЛЕДОВАНИЯ ВОСПРИИМЧИВОСТИ К ТУБЕРКУЛЕЗУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Для экспериментального изучения генетического контроля того или иного признака исследователю необходимо иметь в своем распоряжении как минимум две инбредных линии экспериментальных животных, достоверно различающихся по изучаемому признаку. Что касается инфекционных заболеваний и в том числе туберкулеза, исчерпывающее экспериментальное исследование генетики восприимчивости к заболеванию представляет собой чрезвычайно трудную задачу. Это обусловлено прежде всего тем, что инфекция является сложным циклическим процессом, динамика которого определяется взаимодействием размножающегося в организме возбудителя заболевания с защитными силами организма, представленными субпопуляциями иммунокомпетентных клеток и неспецифическими защитными факторами [Авербах М. М. и др., 1985]. Поэтому уже априорно трудно предположить моногенный характер наследования восприимчивости к туберкулезу, кроме того, значительную сложность представляет выбор фенотипического критерия для оценки генетических факторов, контролирующих противотуберкулезную сопротивляемость в эксперименте. Отметим, что сопротивляемость экспериментальных животных к туберкулезу (либо другому инфекционному заболеванию) оценивают по многим критериям. Среди них: время выживаемости животных после заражения вирулентным штаммом возбудителя [Авербах М. М. и др., 1976, 1980; Chees C., McKenzie I., 1978, и др.], скорость размножения микробов в том или ином органе, характеризующая количеством высеваемых из органов микроорганизмов [Bradley D., 1977; Skamene E. et al., 1979], ряд иммунологических тестов *in vivo* и *in vitro* — гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) [Литвинов В. И., 1974; Авербах М. М. и др., 1976, 1980, и др.], цитотоксический эффект иммунных лимфоцитов [Клюев В. А., Литвинов В. И., 1971; Литвинов В. И., Ключев В. А., 1971; Авер-

бах М. М. и др., 1976], бласттрансформация на антигены возбудителя [Апт А. С. и др., 1983; Мороз А. М. и др., 1983], тест угнетения миграции макрофагов [Литвинов В. И. и др., 1971; Авербах М. М. и др., 1976], уровень специфических антител [Авербах М. М. и др., 1976] и др.

Из сказанного ясно, что анализ наследования противотуберкулезной резистентности существенно отличается от исследований в рамках формальной генетики, где единственной целью является изучение генетических механизмов, фенотипическое проявление которых строго однозначно и определено, как, например, окраска, наличие или отсутствие фермента, аминокислоты, вариант антигена и пр. В случае же изучения инфекции генетический анализ складывается из подходов формальной классической генетики (это обязательный и важнейший компонент исследования) и путей преодоления сложностей, связанных с многогранностью фенотипических проявлений изучаемых генетических факторов, что в сущности составляет предмет отдельной науки — иммуногенетики.

Методами иммунологии и иммуногенетики и решаются вопросы о тонком контроле функционирования и взаимодействия ансамблей субпопуляций иммунокомпетентных клеток в осуществлении противотуберкулезной защиты организма.

Первые исследования межлинейных различий мышей в восприимчивости к туберкулезу, проведенные при внутривенном заражении мышей несколькими инбредными линиями вирулентным штаммом МБТ H₃₇Rv, выявили наиболее резистентную линию Swiss и наиболее восприимчивую C57BL/6 [Pierce C. et al., 1947]. Следует отметить, что как эта, так и другие работы [Youmans G. et al., 1959a, b], имеют ряд методических ошибок, которые ставят под сомнение достоверность полученных результатов. Исследования проводили на линиях, не все из которых были инбредными; заражали большой дозой МБТ; опыты проводили на малом количестве животных.

Первые комплексные исследования генетики восприимчивости экспериментальных животных к туберкулезу были проведены М. М. Авербахом и сотр. на инбредных мышах 20 линий [Мороз А. М., Торонджадзе В. Г., 1975; Авербах М. М. и др., 1976; Авербах М. М. и др., 1980]. На этих работах целесообразно остановиться подробно. Выявление межлинейных различий в восприимчивости к заболеванию — это первый и важный этап генетического анализа, который дает в руки исследователю инструмент

Таблица 15

Межлинейные различия времени жизни мышей
при заражении 0,25 мг *M. tuberculosis* H₃₇ Rv (в/в)
по М. М. Авербаху и соавт. (1976, 1980, 1986), А. М. Морозу (1984),
Б. В. Никоненко и соавт. (1986), В. V. Nickonenko и соавт. (1985)

Линия мышей	Гаплотип H-2	Сроки жизни (дни)	Линия мышей	Гаплотип H-2	Сроки жизни (дни)
A/Sn	a	44,0	C57BL/6	b	25,0
A2G	a	53,2	C57BL/10	b	28,2
A.SW	s	40,5	B10.AKM	m	29,6
AKR	k	39,2	B10.RIII	r	29,0
CBA/Sto	k	38,5	B10.HTT	t	31,5
C58/Y	k	31,2	B10.A(2R)	h2	34,0
101/H	k	34,3	B10.A(3R)	i3	31,2
C3H/Sn	k	30,4	B10.A(4R)	h4	40,5
C3HA	k	29,1	B10.A(5R)	i5	33,2
C3H.NB	p	30,5	B10.D2	d	35,2
C3H.ON	o2	31,3	DBA/2	d	32,1
C3H.JK	j	31,6	BALB/c	d	29,5
I/St	j	19,0	DBA/1	q	34,2
BRSUNT	j	38,0	SWR	q2	33,4
B10.WB	j	25,0			

в виде альтернативного проявления признака. Серьезным моментом на этом этапе исследования является подбор адекватной дозы и пути введения возбудителя либо антигена. При экспериментальном туберкулезе в/в инъекция мышам микобактерий вирулентного штамма H₃₇ Rv в дозе 0,025 мг/мышь (масса мыши 18 г) приводит к развитию заболевания, протекающего различно у использованного набора линий (см. табл. 1). Основными количественными параметрами, по которым изучались межлинейные различия, в этих работах были выживаемость и величина туберкулиновых проб у зараженных мышей. Большие дозы вирулентной культуры объединяют все инбредные линии в одну группу быстрогибнущих животных, без достоверных межлинейных различий, меньшие дозы «растягивают» гибель мышей даже внутри одной линии до длительных сроков, что не позволяет провести статистическую обработку результатов. Подобранной дозой 0,025 мг/мышь при в/в введении удалось смоделировать туберкулез у мышей (проявляющийся морфологически преимущественно в поражении легких), при котором выявляются наследственные факторы, детерминирующие уровень восприимчивости к заболеванию. Среди высокорезистентных линий выделяются прежде всего A2G, а также A/Sn, C3H, AKR, среди

чувствительных — В6, В10, В10.АКМ и особенно I/St, при этом различия в сроках выживания достигают 300% [Авербах М. М. и др., 1980]. Заслуживает внимания тот факт, что «сверхчувствительные» мыши I/St не отвечают в реакции ГЗТ на туберкулин [Апт А. С. и др., 1982]. К настоящему времени изучены межлинейные различия более 30 линий мышей, в числе которых и специальные линии, конгенные и рекомбинантные по H-2. Данные по этим линиям сведены в табл. 15.

Как уже отмечалось, противинфекционная резистентность оценивается по ряду критериев. А. М. Мороз (1984) провел сравнительное исследование оппозитных к туберкулезу линий мышей I/St (высокочувствительные мыши) и А2G (высокорезистентные). При морфологическом исследовании мышей через 2 нед после заражения у мышей I/St выявляются более выраженные специфические поражения в легких, селезенке, печени, чем у А2G. В табл. 16 приведены результаты сравнения оппозитных линий по ряду параметров. Из приведенных в табл. 16 данных видно, что оппозитные линии отличаются по всем параметрам клеточного и гуморального иммунитета (различна и их динамика). Особенно отчетливо это проявляется к 16—18-му дню, накануне гибели мышей I/St, у которых в это время резко подавлены все показатели Т-клеточного иммунитета на РРД, снижен ответ на ФГА, но, напротив, повышены показатели В-клеточного иммунитета, особенно высоки титры антител. Обратная картина наблюдается у мышей А2G. Эти результаты указывают на то, что резистентность (проявляющаяся прежде всего по выживаемости) связана с показателями Т-клеточного иммунитета, в то время как высокая В-клеточная активность является неблагоприятным признаком [Мороз А. М., 1984]. Однако полученные результаты ничего не говорят о том, одними ли генами контролируется высокая выживаемость и положительные значения Т-клеточных показателей или разными, каково их количество и свойства. На этот вопрос ответ могут дать только гибридологический и сегрегационный анализ.

При достоверном различии восприимчивости мышей двух линий предполагается, что у этих линий представлены альтернативные аллели гена (или генов, но обязательно всех), контролирующего восприимчивость мышей к данному заболеванию.

Исследование гибридов F_1 между оппозитными линиями определяет характер наследования чувствительности и

Таблица 16

Сравнительные показатели обследования оппозитных линий мышей,
зараженных МБТ по А. М. Морозу (1985)

Изучаемые параметры	I/St	A2G
Селезеночный индекс * через 2 нед	1,67±0,08	1,13±0,21
Высеваемость МБТ из орга- нов ** через 2 нед		
Легкие	157,9±26,9	88,1±14,2
Селезенка	235,2±23,3	129,5±14,1
Печень	17,05±3,11	3,53±0,49
Почки	3,55±0,66	1,66±0,31
Туберкулиновые реакции в по- душечках лапок (в мм)		
8-й день	0,18±0,031	0,09±0,013
16-й день	0,08±0,021	0,26±0,043
47-й день	Все погибли	0,10±0,022
Пролиферативная активность лимфоцитов in vitro в реак- ции на РРД (индекс проли- ферации)		
8-й день	1,69±0,06	1,23±0,07
16-й день	1,17±0,09	1,81±0,11
47-й день	—	1,36±0,12
Пролиферативная активность лимфоцитов в реакции на ФГА (индекс пролиферации)		
8-й день	6,48±0,18	6,77±0,31
16-й день	4,29±0,36	8,07±0,48
47-й день	—	5,16±0,03
Специфические противотубер- кулиновые гемагглютинины (log ₂ титра)		
8-й день	3,4±0,7	2,2±0,68
16-й день	5,2±0,64	2,91±0,59
47-й день	—	5,1±0,51
Пролиферативная активность лимфоцитов в реакции на ЛПС (индекс пролиферации)		
8-й день	1,86±0,12	1,64±0,05
16-й день	2,35±0,14	1,84±0,18
47-й день	—	2,11±0,14

* Селезеночный индекс = $\frac{\text{масса селезенки зараженных мышей}}{\text{масса селезенки интактных мышей}}$

** Указано число колоний на 1 мг массы органа.

резистентности (доминантный, рецессивный, промежуточный). В большинстве случаев при инфекции доминирует резистентность к инфекционному агенту [Plant J., Glynn A., 1979; Schrier D. et al., 1982, и др.]. Установлено, что при скрещивании мышей A2G с I/St доминирует резистентность к туберкулезу, более того, гибриды $(A2G \times I/St)F_1$ при заражении живут даже дольше резистентных родителей (77,8 дня) [Апт А. С. и др., 1982]. По-видимому, помимо простого доминирования, здесь имеет место явление сверхдоминирования гетерозигот (гетерозис). Однако, как мы увидим дальше, явление гетерозиса хотя и играет определенную роль в повышении резистентности к туберкулезу, но, по-видимому, не является решающим.

Анализ расщепляющихся потомков возвратного скрещивания и F_2 позволяет провести оценку числа генов, контролирующих изучаемый признак. При заражении потомков возвратного скрещивания $[(A2G \times I/St)F_1 \times I/St]BC_1$ они разбились по времени гибели на 2 группы — быстрогибнущую (18—30 дней) и долгоживущую (46—90 дней) в соотношении 1:1, что соответствует гипотезе о моногенном наследовании признака [Апт А. С. и др., 1982; Мороз А. М. и др., 1983]. Среди животных 2-й (резистентной) группы наблюдался значительный разброс резистентности, в отличие от 1-й группы, представляющей собой распределение, близкое к нормальному (с одним пиком). Гетерогенность резистентной группы указывает на наличие более чем одного гена (по крайней мере более одного аллеля), проявляющихся в этой группе [Апт А. С. и др., 1982], в то же время соотношение 1:1 между двумя группами указывает на моногенное наследование «сверхчувствительности», которой обладают мыши I/St.

Из полученных результатов следуют весьма важные выводы. Во-первых, противотуберкулезная восприимчивость контролируется более чем одним геном (которые сегрегируются в паре I/St-A2G). Во-вторых, мыши линии I/St в локусе чувствительности (пока неизвестном) представлены рецессивным аллелем, который в гомозиготном состоянии обуславливает повышенную чувствительность мышей к туберкулезу (мыши I/St и группа 1-я у гибридов), подавляя проявление других генов противотуберкулезной резистентности. В гетерозиготном состоянии он «заблокирован» нормальным аллелем и другие гены функционируют (2-я группа BC_1).

В генетике это явление известно под названием эписта-

тическое действие генов. Механизм такого действия генов можно предположительно объяснить грубым дефектом какого-то механизма противотуберкулезной защиты, детерминируемого этим аллелем (скорее всего мутантным), при наличии которого все остальные защитные механизмы несостоятельны. Кандидатом на роль такого дефекта можно предложить, например, нарушение переваривания микобактерий макрофагами в результате дефекта какого-либо фермента, дефекта специфического рецептора Т-клеток и т. д.

Для определения возможной локализации «дефектного» эпистатического гена мышей I/St проводили анализ на сцепление его с некоторыми генетическими маркерами, хромосомная локализация которых известна. К ним относятся гены окраски «a» (2 хромосомы) черная, «b» (4) коричневая, «d» (9) ослабленные окраски, «s» (14) пятнистость; все эти гены в гомозиготном состоянии представлены у мышей I/St. Анализ потомков BC₁ показал, что все эти гены наследуются несцепленно с исследуемым геном, т. е. признаки, контролируемые генами окраски, наследуются независимо от сверхчувствительности к туберкулезу.

Кроме выживаемости, каждая мышь BC₁ была протестирована по ГЗТ на туберкулин. Среди мышей быстрогибнущей группы не было ни одной с положительным значением туберкулиновых проб, а среди долгоживущих все мыши проявили положительную реактивность и не было ни одного рекомбинанта. Авторы делают вывод, что сверхвысокая чувствительность и анергия в ГЗТ, по-видимому, контролируется одним или двумя тесно сцепленными генами [Апт А. С. и др., 1982]. Однако есть и другое объяснение: ген, регулирующий ГЗТ, является гипостатическим по отношению к эпистатическому аллелю сверхчувствительности, находящемуся в другой группе сцепления.

Ряд важнейших функций иммунитета, в том числе восприимчивость к некоторым вирусным [Zinkernagel R., 1977] и бактериальным [Trischmann et al., 1978; Williams D. et al., 1978; Warelín D., Donachie A. M., 1983] инфекциям в эксперименте у мышей, зависит от главного комплекса тканевой совместимости (Н-2).

Если гены Н-2 контролируют восприимчивость к заболеванию, то мыши различных линий с одинаковыми гаплотипами должны иметь сходную резистентность. Исходя из табл. 15 гаплотипы Н-2 не оказывают решающего влияния

на уровень резистентности (линии A2G и A/Sn — обе H-2^a имеют различную резистентность), мыши (H-2^d) резко отличаются от других мышей с гаплотипом H-2^d по резистентности к туберкулезу (BRSUNT, B10.WB, C3H.JK). Более информативным подходом является исследование конгенных по H-2 мышей.

Среди приведенных в табл. 15 линий можно выделить 3 группы конгенных по H-2 линий мышей. Достоверных различий по уровню резистентности среди линий на генетической основе A(A/Sn, A.Sw), на основе C3H(C3H/Sn, C3H/A, C3H.ON и C3H.JK), а также на основе B10 [за исключением B10 и B10.A(4R) см. ниже] не выявлено.

Еще одним подходом для изучения роли H-2 является тест на сцепление данного аллеля H-2 с высокой или низкой резистентностью.

Этот тест используют при тестировании пары оппозитно-чувствительных линий, когда различны и H-2, и генетическая основа [Авербах М. М. и др., 1985].

Для этого потомков возвратного скрещивания BC₁ от оппозитных линий или F₂ индивидуально типировуют аллоантисыворотками в реакции гемагглютинации, затем заражают. Таким образом были исследованы потомки BC₁ (A2G×I/St)F₁×I/St), оказалось, что высокая или низкая восприимчивость к экспериментальному туберкулезу у этих мышей наследуется независимо от генов H-2^a и H-2^d [Апт А. С. и др., 1982]. Таким образом, при экспериментальном туберкулезе практически не выявлена зависимость уровня резистентности от H-2. Однако известно, что протективный иммунитет против внутриклеточных патогенов, таких как микобактерии, листерии и различного рода простейшие, зависит от кооперативного ответа, опосредуемого Т-лимфоцитами и макрофагами [Nogueria N., Cohn Z., 1978; Skamene E. et al., 1979; Preston P., 1982]. Известно, что такая кооперация между макрофагами, Т-хелперами (амплифайерами) и Т-эффекторными клетками в афферентной стадии (представление антигена, Т-клеточная активация) различных видов иммунного ответа генетически ограничена антигенными структурами, кодируемыми I-A (A_αA_β) и I-E (E_αE_β) субблоками комплекса H-2. Кроме того, во многих экспериментальных системах, включая системы с введением BCG, было показано, что супрессорные Т-лимфоциты несут на своей поверхности маркер I-J, который кодируется детерминантой I-J, картированной методами классической генетики между I-A и I-E субрайонами комплекса H-2. Таким образом, анти-

гены класса II комплекса H-2 играют активную роль в регуляции иммунного ответа и ответ против инфекции не является исключением. Комплекс H-2, как это показано при сравнении пар линий B10 и 4R (см. табл. 15), вносит свой вклад в уровень противотуберкулезной резистентности (сроки выживаемости 28,2 и 40,5 дня соответственно). Для того, чтобы определить возможную зависимость различий в иммунологической отвечаемости от H-2 был изучен пролиферативный ответ клеток лимфоузлов линий 4R и B10 в присутствии ФГА и PPD. Проплиферация клеток мышей 4R была значительно выше, а развитие ее супрессии медленнее, чем у клеток B10 [Апт А. С. и др., 1985].

Таблица 17

Действие анти-I-A^k моноклональных антител на пролиферативный ответ клеток лимфатических узлов на 10-й день после заражения

Линия мышей	Обработка	Проплиферативный ответ*			Среднее значение индекса	
		ФГА	PPD	контроль**	ФГА	PPD
4R	—	204,613 ±12,729	20,348 ±943	8,821 ±1,024	22,3	1,3
4R	анти-I-A ^k	174,472 ±10,364	9,998 *** ±1,044	7,086 ±536	23,6	0,4
B10	—	166,032 ±10,348	14,314 ±1,218	9,586 ±438	16,3	0,4
B10	анти-I-A ^k	178,530 ±14,145	16,048 ±1,431	10,036 ±1,13	16,8	0,6

* Включение ³H-тимидина (имп./мин).

** Культура без стимулятора.

*** Уровень значимости отличия от линии мышей 4R (p<0,05).

Была сделана попытка проанализировать контролируемый I-A-локусом уровень специфической и неспецифической пролиферации. Для этой цели клеточные культуры обрабатывали моноклональными антителами против продукта аллеля I-A (табл. 17). Полученные данные указывают на то, что специфическое связывание антител с антигеном I-A уменьшает способность лимфоидных клеток мышей 4R пролиферировать в присутствии PPD и отменяет ответ на поликлональный митоген (ФГА), но не снижает ответ клеток B10, которые имеют другой генотип I-A. Таким образом, показано, что реакция на PPD находится под контролем I-A, хотя нельзя исключить влияние субрайона I-E.

Для исследования роли клеток, несущих маркер I-J комплекса H-2, в противотуберкулезной защите были приготовлены аллоантисыворотки против этого маркера в следующих комбинациях (DBA/2×B10.A(5R))F₁ анти-КонА-бластов B10.A(3R) (анти-J^b) и (DBA/2×B10.A(3R))F₁-анти-КонА-бластов — B10.A(5R) (анти-J^k) [Апт А. С. и др., 1983, 1984]. Для изучения воздействия антисывороток на выживаемость зараженных мышей животным дважды (одновременно с введением суспензии микобактерий и через 24 ч) в/в вводили по 17 мкл антисыворотки. Анти-I-J сыворотка реагировала лишь с 15—20% клеток-мишеней, поскольку антиген I-J представлен лишь на поверхности одной субпопуляции Т-клеток и не выражен на поверхности других лимфоцитов. Результаты действия антисывороток представлены в табл. 18. Из нее видно, что антисыворотка I-J^k обладает антигенной специфичностью и самое главное то, что цитотоксическая и терапевтическая активность антисыворотки связана с наличием анти-I-J^k-антител. Антисыворотка против I-J^b оказалась неактивной в цитотоксической реакции и не оказала никакого терапевтического воздействия при введении зараженным мышам с аллелем I-J^b [Апт А. С. и др., 1983].

Таблица 18

Влияние анти-I-J антисывороток на выживание мышей после заражения микобактериями туберкулеза по А. С. Апту и соавт. (1983)

Антиген	Аллель	Специфичность введенной антисыворотки	Срок жизни (дни)
A2G	a	анти-I-J ^k	74,3±6,7
A2G	a	НС *	56,3±4,1
I/St	j	анти-I-J ^k	19,6±1,8
I/St	j	НС	20,5±2,0
B6	b	анти-I-J ^b	34,2±6,2
B6	b	НС	36,4±6,8

* НС — нормальная мышиная сыворотка.

При изучении влияния введения сыворотки анти-I-J^k *in vivo* на показатели клеточного иммунитета у зараженных мышей получены следующие результаты (рис. 9).

Развитие болезни сопровождается снижением ответа в реакции бласттрансформации на ФГА, и в терминальной стадии ответ практически отсутствует. При введении анти-

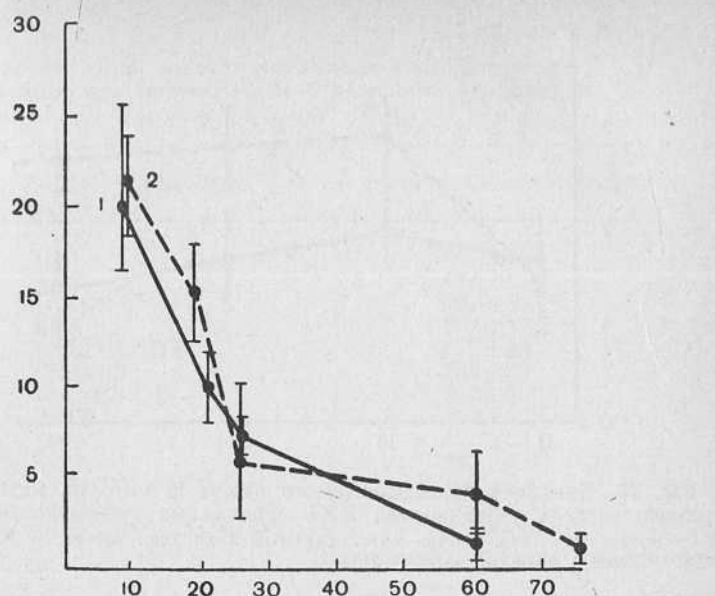


Рис. 9. Динамика пролиферативного ответа *in vitro* на ФГА клеток лимфатических узлов мышей A2G, зараженных туберкулезом. 1 — интактные мыши; 2 — обработанные анти-I-Jk-антисывороткой. Здесь и на рис. 10 по оси абсцисс — срок после заражения (в днях); по оси ординат — индекс стимуляции.

супрессорной сыворотки происходит модификация развития неспецифической супрессии на ФГА: уровень ответа на ФГА остается выше, чем у необработанных мышей, к 28-му дню эта разница нивелируется, затем возникает снова и продолжает расти. Авторы связывают такую двухступенчатость развития супрессии при введении анти-I-J-антисывороток с функционированием Т-супрессоров разного порядка. Эффект введения анти-I-J-антисывороток на динамику ответа в реакции бласттрансформации на РРД существенно отличается от ответа на ФГА (рис. 10). Развитие реакции на РРД у необработанных мышей характеризуется нарастанием ответа от 8 до 16-го дня с дальнейшим постепенным понижением индекса стимуляции, тогда как при обработке анти-I-Jk-антисывороткой к 16-му дню происходит резкое увеличение индекса стимуляции, с дальнейшим незначительным снижением его до 36-го дня.

Таким образом, показано, что при экспериментальном туберкулезе у мышей происходит нарастание специфиче-

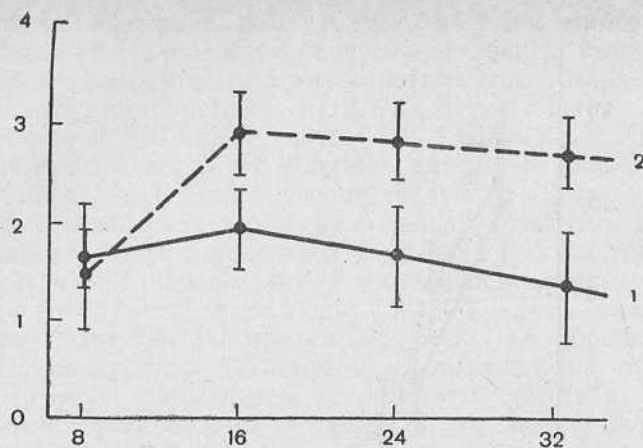


Рис. 10. Динамика пролиферативного ответа *in vitro* на PPD клеток лимфатических узлов мышей A2G, зараженных туберкулезом. 1 — интактные мыши (клетки интактных мышей не дают ответа на PPD); 2 — обработанные анти-I-Jk-антисывороткой.

ской и неспецифической супрессии. Введение зараженным мышам специфической антисупрессорной анти-I-J-антисыворотки модифицирует ответ, замедляя развитие супрессорных механизмов, что хорошо коррелирует с продолжительностью жизни зараженных мышей. Хотя гены комплекса H-2 непосредственно в генетическом анализе противотуберкулезной защиты не проявляются (или слабо проявляются), исследования с аллоантисыворотками продемонстрировали важнейшую роль в противотуберкулезном иммунном ответе структур, кодируемых комплексом H-2. При этом роль их различна: продукты локусов I-A и I-E участвуют в процессе распознавания и представления антигена, выступая в качестве продуктов Ig-генов, продукты локуса I-J представлены на поверхности клеток-супрессоров и в составе супрессорного фактора выступают в качестве продукта Is-генов.

Мало разработан в генетике противинфекционной резистентности вопрос о взаимодействии генов, в том числе о генетической комплементации, заключающейся в том, что при взаимодействии 2 аллелей одного гена (межаллельная комплементация) или разных (межгенная комплементация) восстанавливается нормальный признак, не обеспечиваемый обоими аллелями по отдельности, либо возникает новый признак.

Таблица 19

Время жизни мышей, зараженных микобактериями
туберкулеза (штамм H₃₇Rv в дозе 0,025 мг/мышь)
по Б. В. Никоненко и соавт. (1986)

Линия мышей	Время выживаемости (дни)
I/St	20,3±0,41
AKR	43,8±4,20
(AKR×I/St)F ₁	126,4±6,8
CBA	36,6±1,8
(CBA×I/St)F ₁	85,5±3,5
C57BL/6	25,0±2,4
(B6×CBA)F ₁	85,3±5,1
BALB/c	30,4±3,2
(B6×BALB/c)F ₁	86,5±5,1
BRSUNT	38,8±3,3
(BRSUNT×I/St)F ₁	30,0±1,4
B10.WB	28,5±3,3
(B10.WB×BRSUNT)F ₁	60,2±2,2

Кроме описанного выше явления эпистатического действия «дефектного» аллеля сверхчувствительности мышей I/St, в противотуберкулезной восприимчивости исследована резистентность ряда гибридов F₁ (а именно это служит первым этапом комплементационного исследования и изучения взаимодействия генов) между оппозиционно-чувствительными линиями и линиями с одинаковой восприимчивостью (табл. 19). Гибриды (AKR×I/St)F₁, (CBA×I/St)F₁, (CBA×B6)F₁, (BALB/c×B6)F₁, (B10.WB×BRSUNT)F₁ проявляют большую резистентность, чем мыши каждой исходной линии, что, по-видимому, обусловлено явлением сверхдоминирования (гетерозисом) [Никоненко Б. В. и др., 1986]. При этом нормальный аллель мышей линии AKR или CBA доминирует над «дефектным» аллелем мышей I/St. Гибриды (BRSUNT×I/St)F₁ имеют промежуточную резистентность по отношению к родительским линиям, т. е. в данном случае имеет место неполное доминирование гена мышей BRSUNT аллельного «дефектному» гену I/St, и даже гетерозиготность гибридов по другим локусам не восполняет дефекта. Этот факт позволяет предположить, что либо аллель мышей BRSUNT, соответствующий дефектному аллелю I/St, неидентичен гомологичным аллелям других мышей, либо для эффекта доминирования или сверхдоминирования в данном случае необходима гетерозиготность по H-2 (и I/St, и BRSUNT имеют H-2^d)

[Никоненко Б. В. и др., 1986); второе объяснение менее вероятно, однако окончательный ответ могут дать лишь дополнительные эксперименты. Наконец, следует отметить, что причиной высокой восприимчивости к туберкулезу мышей I/St, по-видимому, является один «дефектный» аллель сверхчувствительности, поскольку гибриды I/St с рядом других линий [Мороз А. М. и др., 1983; Никоненко Б. В. и др., 1985, 1986] проявляют высокую резистентность, свидетельствуя о полноценном наборе других генов, отвечающих за противотуберкулезную восприимчивость.

Особое внимание следует уделить исследованиям, проведенным на мышах линий B6 и BALB/c и производных от этих линий.

Мыши C57BL/6 и BALB/c относятся к числу линий с невысокой противотуберкулезной резистентностью (см. табл. 15). Тогда как гибриды F_1 между ними весьма резистентны (см. табл. 19), продолжительность жизни зараженных гибридов F_1 в 2,5 раза больше, чем мышей каждой из родительских линий. Возможные генетические основы такого сверхдоминирования были исследованы с помощью потомков возвратного скрещивания (BC_1) и рекомбинантных инбредных (РИ) линий серии CXB [Никоненко Б. В. и др., 1985, 1986].

Рекомбинантные инбредные линии (РИ-линии) являются мощным инструментом для исследования групп сцепления нелокализованных генов и межгенного взаимодействия. РИ-линии (заметим, не имеющие ничего общего с рекомбинантными по H-2 линиями мышей) выводят с помощью инбридинга потомков от гибридов F_1 между двумя независимыми линиями. Из потомков F_2 составляют пары и в течение 20 поколений поддерживают инбридинг [Snell et al., 1976]. В результате инбридинга все гены, находящиеся в гетерозиготе в F_1 , переходят в гомозиготное состояние, причем в каждой РИ-линии в том или ином локусе независимо друг от друга оказываются в гомозиготе гены от одной или другой исходной линии. Таким образом получают серию линий, в каждой из которых произвольно перекомбинированы геномы исходных линий, но все гены находятся в гомозиготном состоянии. Таким образом, каждый аллель имеет свое собственное распределение в панели РИ-линий.

Зараженные $BC_1(F_1 \times BALB/c)$ и $BC_1(F_1 \times B6)$ по выживаемости разбились на 3 и 4 группы, что указывает на наличие по крайней мере двух несцепленных локусов, детерминирующих противотуберкулезную резистентность.

Отметим, что среди BC_1 есть группы более резистентные, чем гибриды F_1 .

РИ-линии применяют, как правило, если исходные для них линии (в данном случае BALB/c и B6) являются по изучаемому признаку оппозитными. В отношении противотуберкулезной восприимчивости линии BALB/c и B6 не являются оппозитными и в случае моногенного наследования признака применение РИ-линий смысла не имело бы. Однако, учитывая полигенный характер восприимчивости к туберкулезу у мышей (и конкретно то, что B6 и BALB/c различаются по более чем одному гену), исследование РИ-линий серии CXB целесообразно. В результате при заражении среди 7 РИ-линий две — CXBI и CXBG — продемонстрировали высокий уровень резистентности (табл. 20) (в 1,5—2 раза выше, чем BALB/c и B6 и остальные линии серии CXB).

Таблица 20
Выживаемость мышей РИ-линий серии CXB,
зараженных туберкулезом

Линия мышей	Время выживаемости (дни) $\pm$
C57BL/6	27,2 $\pm$ 1,6
BALB/c	32,1 $\pm$ 1,4
(B6 $\times$ BALB/c) F_1	90,4 $\pm$ 4,5
CXBD	25,0 $\pm$ 0,7
CXBE	32,1 $\pm$ 3,3
CXBG	45,3 $\pm$ 2,3
CXBH	27,8 $\pm$ 2,4
CXBI	51,0 $\pm$ 2,1
CXBJ	27,9 $\pm$ 1,7
CXBK	26,3 $\pm$ 2,9

Таким образом, в двух РИ-линиях исходный генетический материал мышей B6 и BALB/c перекомбинирован в благоприятном сочетании для противотуберкулезной защиты.

Приведенные данные говорят о сложной природе генетического контроля противотуберкулезной резистентности, генетические факторы которого выявляются в паре линий BALB/c и B6. Сколько генов может выявиться в других парах линий, каково их взаимодействие и идентичны ли их аллели тем, что исследованы на паре BALB/c и B6,— изучение этого вопроса дело ближайшего будущего.

Работы, проведенные в области экспериментальной иммуногенетики туберкулеза на инбредных мышах, установили: 1) полигенный характер наследования противотуберкулезной резистентности у мышей; 2) доминирование аллелей «резистентности» над аллелями «чувствительности»; 3) наличие эпистатического «дефектного» аллеля у мышей I/St (пока единственного); 4) идентичность или тесное сцепление «дефектного» гена I/St с геном детерминирующим анаergie в ГЗТ на PPD; 5) наличие промежуточной восприимчивости у мышей (I/St×BRSUNT) F_1 по сравнению с родительскими линиями; 6) наличие сложных межгенных взаимодействий при формировании противотуберкулезной резистентности; 7) негативное влияние Т-супрессоров на сопротивляемость мышей заболеванию, проявляющееся снижением уровня специфических и неспецифических реакций клеточного иммунитета *in vivo* и *in vitro*; 8) наличие генетического контроля противотуберкулезного иммунитета генами локуса I-A комплекса H-2; 9) на основании использованных генетических маркеров пока не удалось локализовать «дефектный» ген в геноме мыши I/St.

Наиболее важными задачами в этой области в ближайшем будущем должны быть локализация «гена чувствительности»; определение числа генов резистентности; перевод гена чувствительности на генетическую основу резистентной линии и наоборот; изучение клеточных механизмов чувствительности и резистентности, через которые оказывают свое действие соответствующие гены. Решение этих задач позволит понять генетические механизмы восприимчивости к туберкулезу и в дальнейшем использовать эти знания в практической медицине.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ВАКЦИНАЦИИ

5.1. Экспериментальные исследования

Среди инфекционных заболеваний, вызываемых различными факультативными внутриклеточными бактериями, в настоящее время только туберкулез может быть предупрежден живой аттенуированной вакциной — BCG. Исследования, посвященные всестороннему бактериологическому и иммунологическому анализу протективных механизмов противотуберкулезной вакцинации, имеют большую историю и позволили выявить ряд важных закономерностей, определяющих высокую эффективность ее применения.

Говоря об иммунологических и бактериологических аспектах проблемы, не являющихся основным предметом данной главы, кратко можно сказать, что BCG эффективно защищает против заражения вирулентными микобактериями, причем главную роль играют Т-клетки, участвующие в привлечении мононуклеарных клеток для образования гранулематозных стерилизующих очагов и в активации фагоцитов для усиления бактерицидной активности в этих очагах. Кроме того, было показано, что при помощи специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов можно осуществить перенос противотуберкулезной защиты [Авербах М. М., 1980; Collins F., 1982, и др.].

В настоящее время исследования вакцинации BCG фокусируются на трех главных темах [Lagrange P. et al., 1985]:

- 1) изучение иммуногенности, адъювантных свойств и антигенных детерминант микобактериальных компонентов;
- 2) защита детей, контактирующих с бациллярными больными;
- 3) изучение тонких иммунологических и молекулярных механизмов защиты у экспериментальных животных и человека.

Несмотря на определенные достижения, целый ряд теоретических и практических вопросов еще далек от решения. Прежде всего это касается генетических аспектов

контроля резистентности и иммунологической отвечаемости при вакцинации BCG. В этом отношении осуществлены и клинико-генетические исследования, которые будут рассмотрены ниже, но основные работы пока выполнены на экспериментальных моделях, главным образом — на инбредных линиях мышей.

В экспериментах A. Forget и соавт. (1981), P. Gros и соавт. (1981), А. М. Мороз и соавт. (1983) были установлены линии мышей, которые по первичному ответу на в/в или п/к введение небольших количеств *M. bovis* BCG делятся на 2 группы — резистентную и чувствительную, при этом в качестве критерия, оценивающего их оппозитность, были выбраны разные, но в достаточной степени коррелирующие показатели.

A. Forget и соавт. (1981), P. Gros и соавт. (1981) при в/в введении небольших доз BCG Montreal в качестве критерия, дифференцирующего чувствительные и резистентные линии мышей, оценивали количество жизнеспособных микобактерий, высеваемых из селезенки инфицированных мышей в течение 2—3 нед после заражения. Ряд инбредных линий (C57BL/6J, B10.A, BALB/c и др.), в селезенке которых отмечено усиленное размножение возбудителя, являются естественно чувствительными линиями, в то время как другие (C3H/HeN, A/J, CBA/J и др.), в селезенке которых МБТ почти не размножаются, являются естественно резистентными.

Генетический анализ этого феномена показал, что восприимчивость к заражению BCG Montreal находится под контролем одного аутосомного гена, обозначенного *Bcg*, который существует в двух аллельных формах: «резистентной», *Bcg^r*, и «чувствительной», *Bcg^s*. Анализ потомков возвратного скрещивания и рекомбинантных инбредных линий показал, что этот ген локализован на хромосоме 1 приблизительно в 9 сантиморганидах от *Idh-1* и 11 сантиморганидах от *Lp* [Taylor B., O'Brien A., 1982]. Более того, установлено, что ген *Bcg* и гены, контролирующие восприимчивость к *Salmonella typhimurium* (*Ity*), *Leishmania donovani* (*Lsh*) и *M. lepraemurium*, идентичны или тесно сцеплены [Skamene E. et al., 1982; Skamene et al., 1984]. Было показано, что ген *Bcg* также контролирует резистентность к *M. intracellulare* штамма Mino [Coto Y. et al., 1984]. С другой стороны, I. Orme, F. Collins (1984), используя BCG другого штамма Pasteur, не отметили существенных различий в течении инфекции как у *Bcg^r*-, так и *Bcg^s*-мышей. Подробнее данные о различиях ответа мышей в

зависимости от использованного штамма BCG будут обсуждены ниже.

Установлено [Pelletier M. et al., 1983; Stack I. et al., 1984], что у резистентных мышей число бактерий, высеваемых из селезенки и легких, никогда не превышало их первоначальной дозы, вводимой при заражении мышей и лишь через 4 нед отмечено незначительное увеличение числа МБТ. С другой стороны, мыши чувствительных линий не обладали способностью предупреждать размножение бактерий и через 3 нед после заражения количество бактерий BCG, высеваемых из селезенки, почти в 30 раз превышало первоначальную инфицирующую дозу.

Следовательно, характерной особенностью оппозитных линий при введении им небольших количеств BCG Montreal является подавление пролиферации бактерий в органах резистентных мышей, в то время как у чувствительных мышей имеет место активное размножение микобактерий.

Для того чтобы получить прямые доказательства ответственности гена *Bcg* за противоположную восприимчивость к BCG-инфекции резистентных и чувствительных мышей, были выведены две *Bcg*-конгенные линии мышей. Одна — C.D2-Idh-1-Per-3 (C.D2), была получена с помощью возвратного скрещивания (7 поколений) в результате переноса аллелей *Idh-1^b* и *Per-3^b*, сцепленных с геном *Bcg* мыши DBA/2, на основу BALB/c [Potter M. et al., 1983]. Другая — путем подобного переноса (6 поколений) аллеля *Bcg* мыши A/J на основу B10.A [Skamene E. et al., 1984]. В результате удалось перенести сегмент хромосомы, несущий «резистентный аллель» гена *Bcg*, на основу чувствительных линий мышей и наоборот. Динамика высеваемости МБТ из селезенки этих конгенных линий оказалась такой же, как и у исходных, т. е. не было пролиферации бактерий у резистентных мышей, в то время как у их чувствительных партнеров — BALB/c и B10.A — имела место активная пролиферация возбудителя в селезенке к 3-й неделе после заражения [Forget A., Skamene E., 1985]. Таким образом, были получены прямые доказательства, что именно ген *Bcg* регулирует резистентность на ранней фазе инфекции, вызванной МБТ штамма BCG Montreal.

Дальнейшая стратегия, которая может быть применена для изоляции и характеристики гена *Bcg*, детерминирующего резистентность хозяина, основывается на концепциях молекулярной биологии и генетики, в частности методах

рекомбинантной ДНК, для идентификации последовательностей ДНК, которые кодируют эти гены [Housman D., Gros P., 1985]. Эта техника уже была использована для накопления больших количеств проб ДНК, входящих в состав гена *Bcg* [Gros P. et al., 1983]. Дальнейшая изоляция сегмента ДНК, включающего ген *Bcg*, позволит получить препарат, который может быть использован для идентификации полипептидов, составляющих продукты аллелей локуса *Bcg*.

Кроме того, необходимо идентифицировать ткани, в которых экспрессируется ген *Bcg*. Похоже, что клеточной популяцией, ответственной за фенотипическую экспрессию этого гена, являются макрофаги [Gros P. et al., 1983; Staeh J. et al., 1984].

Эта модель весьма перспективна для изучения взаимосвязи между высеваемостью МБТ из органов и степенью выраженности показателей клеточного иммунитета. М. Pelletier и соавт. (1982) показали, что мыши генетически резистентных линий могут в достаточной мере контролировать размножение микобактерий без участия механизмов клеточного иммунитета, в то время как генетически чувствительные мыши не могут эффективно контролировать бактериальное размножение (без включения клеточного иммунитета).

Однако I. Orme, F. Collins (1984) установили, что хотя МБТ BCG Montreal плохо размножаются у линий мышей, несущих аллель гена *Bcg^r*, их роста достаточно для индукции клеточного иммунного ответа, что доказывалось определенной резистентностью этих мышей при их последующем в/в заражении вирулентными микобактериями. Используя чувствительную (B10.A) и резистентную (A/J) линии мышей, J. Stach и соавт. (1984) наблюдали корреляцию между характером размножения микобактерий в селезенке, некоторыми показателями клеточного иммунитета и протекцией против заражения гомологичными (BCG) или гетерологичными (*L. monocytogenes*) возбудителями.

Тем не менее пока проведено очень мало экспериментальных исследований, касающихся генетической регуляции приобретенной резистентности при инфекции, вызванной BCG, в частности, посвященных генетическому контролю одного из основных феноменов клеточного иммунитета — гиперчувствительности замедленного типа. М. Pelletier и соавт. (1984) при в/в заражении мышей малыми дозами BCG отметили хорошую корреляцию между вре-

менем развития специфической реакции ГЗТ и характером высеваемости МБТ из селезенки. В. Hurtel и соавт. (1985) при подкожном введении 4×10^6 BCG обнаружили у мышей в разные сроки после заражения 3 типа реакции ГЗТ: ранний (пик реакции в 1-е сутки после введения PPD), промежуточный и поздний (пик реакции к 42 ч после введения PPD). Последний был установлен у мышей Biozzi с высоким уровнем антителообразования и у всех других чувствительных линий мышей, за исключением BALB/c. Кроме того, поздний тип реакции хорошо коррелировал со слабой способностью подкожно иммунизированных мышей подавлять размножение в селезенке микобактерий, вводимых внутривенно. Таким образом, получены достаточно прямые доказательства, что туберкулиновая ГЗТ находится под контролем гена Bcg.

Для того чтобы исключить полигенное влияние на характер развития клеточного иммунного ответа при введении небольших количеств BCG, были использованы конгенные по гену Bcg линии мышей на общей основе BALB/c, но имеющие аллельных различий: C.D2 (Bcg^r) и BALB/c (Bcg^s) [Beurassa D. et al., 1985a]. В результате установлена взаимосвязь между количеством микобактерий, высеваемых из селезенки, образованием гранул в печени и выраженностью протективной реакции против гетерологичного патогена (*L. monocytogenes*). Не установлено зависимости между высеваемостью бактерий из селезенки, величиной ГЗТ и развитием специфической приобретенной защиты против гомологичных микроорганизмов (микобактерий туберкулеза BCG или H₃₇ Rv). Кроме того, спленомегалия была значительно выше у BALB/c, чем C.D2 мышей. Не совсем объяснимы и требуют дальнейших исследований данные об отсутствии корреляции между степенью образования гранул и величиной ГЗТ, учитывая, что эти реакции регулируются, вероятно, одними и теми же иммунологическими механизмами.

Также интересно отметить, что в определенных случаях образование гранул в печени не обязательно коррелирует с высеваемостью микобактерий из селезенки. В частности, у резистентных мышей C.D2 при введении BCG штамма Pasteur или *M. kansasii* на фоне выраженного гранулематозного гепатита отсутствует размножение микобактерий в селезенке [Forget A., Skamene E., 1985].

При адаптивном переносе непримированных BCG клеток селезенки от обеих конгенных линий мышей облученным реципиентам не отмечено какого-либо протективного

эффекта в отношении последующего заражения. Однако перенос в любом сочетании примированных клеток резко снижал размножение МБТ в селезенке и С.Д2, и BALB/c мышей [Bourassa D. et al., 1985].

Используя советский субштамм BCG, А. М. Мороз и соавт. (1983), А. М. Мороз (1984), изучили протективный эффект подкожной вакцинации на последующее внутривенное заражение вирулентными микобактериями (H₃₇ Rv) у 14 линий мышей, которых по сроку выживаемости, а также степени выраженности специфических морфологических, бактериологических и иммунологических показателей также можно было разделить на 2 группы: резистентную и чувствительную. Наиболее характерные признаки высокой чувствительности проявлялись у мышей линии I/StY, в то время как высокая резистентность установлена у ряда других линий. В качестве оппозитной для сравнительного анализа разнообразных показателей нами была взята одна из резистентных линий, A/SnY.

В результате морфологического изучения у мышей A/SnY в легких установлено образование лимфонуодулей, выраженная пролиферация гистиоцитарных элементов и альвеолярных макрофагов, по всей ткани легкого локализованы лимфоидные фолликулы. В селезенке и лимфатических узлах отмечалось увеличение тимусзависимых зон за счет выраженной инфильтрации лимфоцитами и лимфобластами, значительные скопления макрофагальных элементов. Другими словами, у резистентных мышей имели место все иммуноморфологические признаки, характерные для выраженной вакцинальной реакции.

В то же время у высокочувствительных мышей I/StY даже на высоте вакцинации не отмечено признаков, характеризующих морфологические реакции клеточного иммунитета. Более того, в зародышевых центрах мозгового слоя лимфатических узлов и на периферии фолликулов селезенки наблюдалась инфильтрация плазматическими клетками, т. е. наблюдались иммуноморфологические изменения, типичные для активации системы В-лимфоцитов.

Иммуноморфологическая картина у резистентных мышей коррелировала с отсутствием признаков размножения микобактерий в селезенке и других органах, наличием выраженной реакции ГЗТ и высокой пролиферативной активностью Т-лимфоцитов *in vitro* в присутствии ФГА и РРД.

Наоборот, у мышей I/StY даже на высоте вакцинации были более выражены спленомегалия и высеваемость ми-

кобактерий из органов, в то время как показатели ГЗТ и пролиферативной активности лимфоцитов были значительно ниже.

Еще более характерна дифференциация этих показателей у резистентных и чувствительных мышей после заражения вирулентными микобактериями вакцинированных животных.

У резистентных мышей значительные специфические изменения, главным образом в легких, выявлялись лишь через 1—1,5 мес после заражения и носили в основном продуктивный характер. Небольшие эпителиоидно-клеточные туберкулезные очаги появлялись лишь незадолго перед гибелью животных.

При заражении мышей I/StY признаки специфического воспаления появлялись очень рано (через 10—12 дней), быстро приобретали диссеминированный характер с некротическими поражениями. Гибель животных наступала на фоне выраженных экссудативных изменений типа туберкулезной пневмонии.

Результаты морфологических, бактериологических и иммунологических исследований были подтверждены и оценкой выживаемости вакцинированных оппозитных линий мышей после их заражения МБТ штамма H₃₇ Rv. Мыши I/StY жили почти в 3 раза меньше, чем резистентные животные, причем интересно отметить, что период жизни чувствительных мышей почти не увеличивался по сравнению с первично зараженными мышами, в то время как у резистентных мышей BCG оказывала выраженный протективный эффект.

Таким образом, оценивая эффективность вакцинации у мышей с противоположной чувствительностью к туберкулезной инфекции можно прийти к заключению, что введение BCG оказывает весьма дифференцированное влияние на их сопротивляемость к заражению и степень выраженности специфической и неспецифической иммунологической реактивности клеточного и гуморального типа. Это подчеркивает вероятность наличия генетических механизмов, определяющих различия в проявлении данных феноменов.

Для проверки этого предположения был проведен иммуногенетический анализ наследования чувствительности к туберкулезу гибридов первого поколения (F₁) и потомков возвратного скрещивания (BC₁) оппозитных линий вакцинированных мышей при их последующем заражении. Прежде всего предварительно вакцинированных гибридов

первого поколения, так же как и первично зараженных [Апт А. С. и др., 1982], полностью характеризовал доминантный тип наследования резистентности к туберкулезу, что подтверждалось значительным усилением их сопротивляемости к последующему заражению вирулентными микобактериями, выраженным торможением размножения микобактерий в селезенке и других органах, активизацией специфического клеточного иммунного ответа даже по сравнению с резистентной линией мышей.

Анализ иммунологических показателей и выживаемости предварительно вакцинированных мышей — потомков возвратного скрещивания на резистентную линию мышей — подтвердил доминантный характер признака резистентности. Те же закономерности обнаружены и при оценке иммунологической реактивности. В частности, у ВС₁ наблюдается усиление показателей специфического клеточного иммунитета.

В то же время у вакцинированных потомков возвратного скрещивания на чувствительных линиях мышей I/StY обнаружено расщепление их по признаку восприимчивости к последующему заражению. Соотношение между группами близко 1:1, что позволяет считать, что и при заражении вакцинированных мышей сохраняется такой же тип генетического контроля чувствительности к туберкулезу, как и у первично зараженных животных [Апт А. С. и др., 1982].

Вместе с тем обнаружена тенденция зависимости восприимчивости к туберкулезу вакцинированных мышей и от генотипа Н-2, что говорит о том, что у вакцинированных мышей восприимчивость к заражению туберкулезной инфекцией находится под полигенным контролем с участием генов, сцепленных и не сцепленных с Н-2 [Авербах М. М. и др., 1985].

То же можно сказать и о генетическом контроле иммунного ответа при вакцинации BCG. Коммитированные, специфические Т-лимфоциты способны распознать общие антигены от различных патогенных и непатогенных микобактерий, при этом приобретенная защита после специфической вакцинации у мышей опосредуется клеточными иммунологическими механизмами, причем индукция и экспрессия протективного ответа находятся под общим генетическим контролем, в котором участвует более чем один ген [Lagrange P. et al., 1985].

Кроме того, следует учитывать, что ген Bcg контролирует не только раннюю фазу инфекции, т. е. размножение

микобактерий, но и связан с развитием адекватной или неадекватной приобретенной резистентности, которая по существу представляет собой кооперативный процесс между естественной резистентностью и развитием иммунологической гранулематозной реакции, связанной с ГЗТ. Последняя, как уже было показано, коррелирует с отсутствием системной диссеминации и опосредованной медиаторами клеточного иммунитета активацией макрофагов — основного эффекторного звена противотуберкулезного иммунитета [Авербах М. М. и др., 1985; Lagrange P. et al., 1985; Forget A., Skamene E., 1985].

О взаимосвязи генов, контролирующих естественную резистентность и приобретенный иммунитет при специфической вакцинации, говорят также данные В. Zwilling и соавт. (1985), установивших, что BCG вызывает продолжительную экспрессию Ia-антигенов, контролируемых областью I-A, на поверхности макрофагов резистентных мышей *in vitro*, в то время как на макрофагах, взятых от чувствительных мышей, экспрессия I-A-антигенов наблюдалась лишь короткое время после введения BCG. Подобная корреляция может быть связана с действием гена *Bcg*, с одной стороны, контролирующего размножение микобактерий в селезенке, а с другой стороны, вероятно, регулирующего способность макрофагов осуществлять процессы переработки и презентации антигена, и в то же время поддерживает точку зрения, что состояние резистентности, возникающее при введении BCG, является отражением степени включения механизмов приобретенного иммунитета, что может быть оценено по уровню экспрессии Ia-гликопротеинов.

Следует подчеркнуть, что приведенные выше данные были установлены при использовании одного штамма BCG. Когда в сравнительных опытах применялись различные штаммы BCG, такого типичного распределения чувствительности различных линий мышей не было.

I. Orme, F. Collies (1984), используя МБТ штамма BCG Pasteur, наблюдали хороший рост этих бактерий в селезенке резистентных линий мышей. Более того, в дальнейших исследованиях они установили, что только два штамма BCG характеризуются расщеплением мышей по их чувствительности к инфекции, соответствующим гипотезе о действии гена *Bcg*. Кроме того, независимо от инфицирующего штамма у мышей происходит размножение микобактерий, вызывающее развитие приобретенного противотуберкулезного иммунитета [Orme I. et al., 1985].

Сравнительный анализ был выполнен также А. Forget, Е. Skamene (1985), которые наряду с основным штаммом BCG Montreal, оценивали резистентность хозяина еще к 4 штаммам BCG, но в дозе в 2 раза меньшей, чем I. Orme и соавт. (1985). Исследование было выполнено на 3 линиях резистентных и 3 линиях чувствительных мышей. Было установлено, что введение BCG Tice и Pasteur вызывает такой же тип размножения микобактерий в селезенке Bcg^r и Bcg^s мышей, что и BCG Montreal. Подобными свойствами обладал и штамм BCG Russia, однако у чувствительных мышей в отличие от типичного активного размножения микобактерий в селезенке имело место персистенция возбудителя, а у резистентных мышей вместо полного подавления их роста отмечено лишь снижение высеваемости бактерий. При использовании штамма BCG Jарап не было различий в клиренсе возбудителя между мышами Bcg^r и Bcg^s.

Для большей детализации эксперимент был повторен на мышах BALB/c и конгенной к ней оппозитной линии C.D2, которых инфицировали двумя штаммами BCG: Pasteur и Russia и двумя медленно растущими патогенными микобактериями: *M. kansasii* и *M. intracellulare*. Во время всего периода наблюдений количество живых BCG Pasteur и *M. kansasii*, высеваемых из селезенки резистентных мышей C.D2, оставалось постоянным и никогда не превышало введенной дозы возбудителя, в то время как у мышей BALB/c имело место выраженное размножение этих микобактерий. С другой стороны, введение BCG Russia и *M. intracellulare* не вызывало бурного размножения ни у одной линии мышей, лишь отмечено более быстрое уменьшение количества микобактерий в селезенке резистентных мышей.

Таким образом, динамическое изучение течения инфекционного процесса при введении различных штаммов BCG и патогенных видов микобактерий (за исключением высокопатогенных), оцениваемого по высеваемости возбудителя из селезенки оппозитных линий мышей, позволило описать 2 различных свойства фенотипического проявления гена Bcg: 1) при введении мышам штаммов BCG средней вирулентности действие гена проявляется подавлением раннего размножения бактерий в селезенке резистентных мышей. Подобным эффектом обладают штаммы BCG Montreal, Pasteur, Tice, а также некоторые виды патогенных микобактерий (*M. kansasii*, *M. intracellulare*). У мышей, несущих аллель Bcg^s, в это же время микобактерии ак-

тивно размножаются в селезенке; 2) в случае инфицирования авирулентными или слабо вирулентными штаммами BCG действие гена проявляется в виде более быстрой элиминации микобактерий из селезенки резистентных мышей. У чувствительных мышей происходит персистирование возбудителя или медленное уменьшение бактериальных колоний в селезенке в течение первых 2—3 нед после введения BCG. Такое распределение ответа выявлено при введении штаммов BCG Russia, Japan, а также *M. fortuitum*, *M. gordonae*.

Наряду с работами, показавшими варианты генетической регуляции сопротивляемости к туберкулезу и степени выраженности специфического иммунного ответа у вакцинированных мышей, имеются данные, что состояние анергии, часто возникающее при введении BCG, также находится под самостоятельным генетическим контролем. D. Schriber и соавт. (1982) установили корреляцию между интенсивностью гранулематозного воспаления при введении BCG у мышей разных линий и отсутствием ответа спленоцитов в тесте Эрне и реакцией ГЗТ на эритроциты барана *in vivo*. Эта супрессия зависит от генотипа мыши и более выражена у C57BL/6, чем у BALB/c. Анергия наследуется как рецессивный моногенный признак. Недавно этот ген был локализован в центромерном участке локуса *Igh-1* в хромосоме 12 [Callis A. et al., 1983], т. е. весьма вероятно, что специфическая анергия при противотуберкулезной вакцинации может зависеть от аллотипических особенностей тяжелых цепей иммуноглобулинов.

Интересно отметить, что подобные межлинейные различия имеют место и в выработке иммунного интерферона (ИФ- γ) у мышей, иммунизированных BCG, причем гибридологический анализ установил, что уровень продукции ИФ- γ также контролируется одним аутосомным локусом [Huygen K., Palfliet K., 1984]. Характер выработки ИФ- γ у родительских линий C57BL/6 и BALB/c и их гибридов, а также семи СХВ-рекомбинантно-инбредных линий позволяет сделать предположение, что именно ген, связанный с локусом *Igh-1*, детерминирует характер образования BCG-ИФ- γ [Huygen K., Palfliet K., 1985].

Описанные выше эксперименты, выполненные разными группами исследователей, позволяют сделать вывод, что имеется тесная взаимосвязь между такими независимыми параметрами, как путь введения и доза BCG, штамм микобактерий, использованных для иммунизации, и такими связанными с этими параметрами переменными, как раз-

множение возбудителя в различных тканях, сроки жизни вакцинированных животных, зараженных вирулентными микобактериями, уровень естественной резистентности и клеточного иммунитета. Это очевидно предполагает, что, помимо генетического контроля, осуществляемого геном Vsg, есть и другие генетически детерминированные факторы (многие из которых еще не охарактеризованы), играющие существенную роль в усилении иммунного ответа вакцинированных мышей или анергии. Их фенотипические проявления в значительной мере определяют течение туберкулеза, в связи с чем более логичным является вопрос о возможностях модификации противотуберкулезной вакцинации и ревакцинации, особенно у высокочувствительных к туберкулезу мышей, тем более что, несмотря на успехи противотуберкулезной вакцинации с помощью BCG, в ряде случаев ее назначение вызывает побочные реакции, нередко весьма тяжелые. До настоящего времени борьба с этими осложнениями осуществляется главным образом с позиции модификации свойств самой вакцины.

А. М. Морозом и соавт. (1983), А. М. Морозом (1984) были разработаны экспериментальные иммуногенетические и иммунологические обоснования дифференцированного подхода к назначению вакцины BCG и выполнен анализ ее протективного эффекта с учетом генетически обусловленной предрасположенности к туберкулезу мышей различных линий. Мышей, оппозитных по чувствительности к туберкулезу линий и гибридов первого поколения, вакцинировали тремя дозами BCG, стандартной для вакцинации мышей, а также в пять раз большей и меньшей, т. е. в какой-то мере моделировались колебания числа живых микобактерий, допускаемые при использовании вакцины. Во всех случаях животных вакцинировали подкожно. В результате было установлено, что в зависимости от прививочной дозы протективный эффект вакцинации при последующем заражении мышей с различной чувствительностью к туберкулезу принципиально отличался как по выживаемости животных, так и степени выраженности у них показателей противотуберкулезного иммунитета.

Главным образом это касалось чувствительных мышей I/StY. При иммунизации их наибольшей использованной для вакцинации дозой — 0,5 мг BCG выживаемость мышей была даже несколько ниже, чем при стандартной вакцинации, в то время как иммунизация минимальной дозой 0,02 мг значительно пролонгировала выживаемость высокочувствительных животных.

В то же время вакцинация резистентных мышей и еще более резистентных F_1 не выявила существенного изменения протективного действия в зависимости от дозы BCG, хотя и имелась тенденция, противоположная результату, полученному у I/StY,—некоторое возрастание срока жизни при иммунизации наивысшей вакцинной дозой.

Установленная зависимость срока жизни мышей с различной предрасположенностью к заражению туберкулезом от величины дозы BCG, использованной для иммунизации, коррелировала при сравнительном изучении в этих группах с показателями специфического и неспецифического иммунного ответа, особенно туберкулиновой чувствительностью мышей *in vivo* и *in vitro*. Анализ специфического клеточного иммунного ответа в присутствии PPD показал обратную зависимость степени выраженности иммунологических реакций от величины дозы BCG, использованной для вакцинации мышей, особенно у линии I/StY, в то время как достоверной корреляции с показателями гуморального иммунитета не было выявлено.

Кроме того, на основании полученных результатов было сделано предположение о возможности усиления и пролонгации действия BCG путем индивидуализации сроков и дозы вакцинации и ревакцинации мышей с противоположной чувствительностью к туберкулезу. Для проверки этой гипотезы был выполнен ряд экспериментов.

В первой серии мышей оппозитных линий вакцинировали и ревакцинировали стандартной вакцинной дозой BCG.

Во второй серии, выполненной параллельно, такие же группы мышей вакцинировали и ревакцинировали с учетом оптимальной для каждой линии дозы вакцины BCG.

В III серии была сделана попытка обоснования дифференцированного подхода к выбору срока ревакцинации мышей с различной чувствительностью к туберкулезу с учетом их иммунологического статуса после первичной вакцинации оптимальной дозой BCG.

Выживаемость животных, вакцинированных и ревакцинированных стандартной и оптимальной для каждой линии мышей дозой BCG, после заражения туберкулезом значительно отличалась. Так, ревакцинация мышей I/StY стандартной дозой BCG лишь незначительно увеличивала выживаемость животных, в то время как ревакцинация чувствительных мышей ранее установленной оптимальной для них значительно меньшей дозой резко увеличивала период жизни животных. Похожая картина наблюдалась

при ревакцинации резистентных мышей, но здесь более эффективной оказалась бóльшая доза BCG, чем при иммунизации мышей I/StY.

Эти данные, подтверждая обоснованность и необходимость ревакцинации мышей для усиления их сопротивляемости к инфекции, в то же время делают правомочным вопрос о дифференцированном подходе к выбору времени ее проведения у мышей оппозитных линий, учитывая характер их выживаемости при введении оптимальной дозы BCG и неодинаковую степень снижения показателей противотуберкулезного иммунитета спустя определенное время после вакцинации.

Результаты, полученные при анализе сопротивляемости к туберкулезной инфекции ревакцинированных различными дозами BCG мышей были подтверждены и при оценке у них показателей специфического иммунитета. Иммунизация оптимальной для каждой линии дозой позволила мышам значительно дольше сохранять на достоверно более высоком уровне клеточную иммунологическую реактивность.

В заключении этого раздела, в котором мы рассматривали генетический контроль механизмов протективного действия вакцины BCG на мышей с различной чувствительностью к туберкулезу, характер наследования этих признаков у различных гибридов и потомков возвратного скрещивания, а также возможности фенотипической коррекции недостаточного протективного действия специфической вакцинации, что, например, имеет место у мышей I/StY, можно отметить, что в настоящее время в этой области достигнут большой прогресс. Особенно в исследованиях, посвященных анализу гена *Vsg* и возможностей его искусственной реконструкции с помощью биотехнологических методов.

Кроме того, показано, что эффект вакцинации BCG находится под полигенным контролем, причем получены факты, указывающие на участие в контроле резистентности генов, входящих в комплекс H-2.

Выполненные эксперименты позволяют сделать вывод о возможности усиления эффекта вакцинации BCG в результате выбора оптимальной вакцинной дозы и необходимости индивидуализации сроков и дозы ревакцинации с учетом иммуногенетических особенностей восприимчивости к туберкулезу резистентных и чувствительных мышей и их гибридов. Осуществленные на основании полученных данных модификации проведения противотуберкулезной

вакцинации и ревакцинации животных позволили, особенно у чувствительных мышей, значительно усилить показатели специфической иммунологической реактивности и увеличить их выживаемость.

5.2. Эпидемиологические и клинические исследования

Наиболее объективным критерием эффективности проведенной вакцинации является уменьшение числа заболевших туберкулезом среди вакцинированных контингентов по сравнению с контрольной популяцией. Чтобы изучить роль генетических факторов в таком массовом исследовании, в частности, значение какой-то конкретной генетической системы, необходимо специальное обследование больших контингентов, что в настоящее время едва ли возможно. Однако имеется возможность, используя «косвенные» данные, обойтись без такого массового обследования.

Известно, что кожная туберкулиновая реакция, которая является феноменом клеточного противотуберкулезного иммунитета [Авербах М. М., 1976] отражает развитие иммунитета после введения вакцины и косвенно — эффективность вакцинации.

По данным многочисленных исследований, после вакцинации или ревакцинации BCG абсолютное большинство индивидуумов становятся туберкулинположительными. Однако часть вакцинированных остаются туберкулинотрицательными, несмотря на наличие у них вакцинных знаков [Митинская Л. А., 1975; Митинская Л. А. и др., 1984; ten Dam H., 1984].

Роль генетических механизмов, а конкретно — генов системы HLA в качестве факторов, регулирующих развитие туберкулиновой чувствительности после вакцинации BCG, изучали А. Г. Хоменко и соавт. (1986), В. И. Литвинов и соавт. (1986), С. Д. Аннадурдыев (1986).

Для этих целей 1732 детям и подросткам (школьникам 5-го и 10-го классов) были поставлены туберкулиновые пробы с 2 ТЕ и 100 ТЕ до ревакцинации, через 6 мес и 1 год после ревакцинации. 53 туберкулинотрицательных (не реагировавших на 100 ТЕ) и 70 туберкулинположительных детей и подростков были подвергнуты иммуногенетическому, а по 30 человек указанных групп — и иммунологическому обследованию.

При иммуногенетическом обследовании было проведено типирование по антигенам HLA (A, B, C, DR). При

иммунологическом обследовании определяли число Т-лимфоцитов (Е-РОК), В-лимфоцитов (ЕАС-РОК), реакцию Т-лимфоцитов на ФГА (РБТ с ФГА), спектр иммуноглобулинов сыворотки (G, M, A); специфический клеточный иммунитет оценивали по реакции бласттрансформации на РРД (РБТ с РРД), а гуморальный — по реакции пассивной гемагглютинации (РПГА).

Было установлено, что положительные туберкулиновые реакции на 2 ТЕ до ревакцинации определялись у $\frac{1}{3}$ детей и подростков, сомнительные — в $\frac{1}{5}$ части случаев, а отрицательные — в половине случаев. Было показано также, что частота положительных реакций увеличивалась с возрастом (у школьников 10-го класса она была выше, чем у 5-го). Было установлено, что часть детей и подростков, не реагировавших на 2 ТЕ, не реагировала и на 100 ТЕ; таких школьников было всего 64 (3,7%).

При определении размеров туберкулиновых реакций на 2 ТЕ было показано, что в этот период (перед ревакцинацией) в большинстве случаев положительные реакции имели средние размеры (5—12 мм). При постановке теста со 100 ТЕ размеры реакций были несколько выше.

Через 6—7 мес после ревакцинации большинство детей и подростков реагировали на 2 ТЕ туберкулина (74,9%). При этом в старшем возрасте несколько более высокой была частота положительных реакций. Об этом свидетельствуют также данные и других авторов [Митинская Л. А., 1975; Яблокова Т. Б., 1976].

Детям и подросткам, не реагировавшим и дававшим сомнительные реакции на 2 ТЕ, были поставлены пробы со 100 ТЕ; при этом установлено, что большинство не реагировавших на 2 ТЕ реагировали на большую дозу туберкулина (74,7%), однако в части случаев и на эту дозу туберкулина ревакцинированные не реагировали (всего отрицательных реакций на любую дозу туберкулина было 26 — 3,1%).

При определении размеров туберкулиновых реакций на 2 ТЕ установлено, что у большинства ревакцинированных детей и подростков размеры туберкулиновых реакций были средними (5—11 мм — 62,8%), после ревакцинации увеличилось число туберкулиновых проб больших размеров (12 мм и более — таких реакций стало 12,1%).

При постановке проб со 100 ТЕ установлено, что размеры туберкулиновых реакций были несколько больше (13,9% реакций — 12 мм и больше). Однако при этом следует учитывать, что туберкулиновые пробы со 100 ТЕ

ставили только лицам, не реагировавшим на 2 ТЕ или дававшим на эту дозу туберкулина сомнительные реакции.

Было установлено, что у абсолютного большинства ревакцинированных детей и подростков (94,6%) определялись вакцинные знаки. В большинстве случаев рубчики имели средние размеры (4—9 мм — 74,1%). Показано, что чем больше был размер вакцинных знаков, тем больше была интенсивность кожных туберкулиновых проб (между этими двумя показателями определялась коррелятивная зависимость). Важно отметить, что в части случаев (9,0%) при наличии даже больших вакцинных знаков туберкулиновые реакции были отрицательными и, наоборот, при их отсутствии в 20% случаев определена туберкулиновая чувствительность.

Аналогичные закономерности были обнаружены и при обследовании через 1 год после ревакцинации.

Была также изучена туберкулиновая чувствительность (до и после ревакцинации) у детей, находившихся в контакте с больными туберкулезом, и не было обнаружено каких-либо принципиальных особенностей, как в характере туберкулиновой чувствительности, так и в соотношении размеров вакцинных знаков и инфильтратов на месте туберкулиновых реакций Манту. Следует подчеркнуть, что даже при наличии отрицательных и сомнительных реакций на 100 ТЕ (и до, и после ревакцинации), в 77,3% случаев (у 41 из 53) обнаруживались вакцинные знаки. Эти данные указывают, что туберкулиновая «анергия» обусловлена не только недостатками в проведении ревакцинации BCG.

Результаты, свидетельствовавшие о наличии у части ревакцинированных туберкулиновой анергии, а также аналогичные сведения литературы говорят о необходимости изучения механизмов анергии.

В процессе иммуногенетического исследования было установлено, что у туберкулинотрицательных детей и подростков увеличена частота встречаемости антигенов HLA-A3 и HLA-A19. Однако различия с группой туберкулинположительных не были статистически достоверными.

У этой группы лиц (туберкулинотрицательных) была статистически достоверно повышена частота встречаемости антигена HLA-B7 (24,5%, у туберкулинположительных — 8,6%, $\chi^2=4,24$; $p<0,05$). Антиген HLA-Cw1 чаще встречался у туберкулинположительных индивидуумов (25,7%), чем у туберкулинотрицательных (9,4%, $\chi^2=4,24$; $p<0,05$), тогда как антиген HLA-Cw4 чаще обнаруживался у тубер-

Таблица 21

Частота антигенов и генов локуса DR у ревакцинированных BCG туберкулинположительных и туберкулинотрицательных детей и подростков

HLA	Туберкулинположительные (n=70)			Туберкулинотрицательные (n=53)		
	число носителей данного антигена	частота антигена	частота гена	число носителей данного антигена	частота антигена	частота гена
DR1	9	0,1285	0,0665	4	0,0755	0,0385
DR2	8	0,1143 *	0,0589	18	0,3396 *	0,1874
DR3	38	0,5428 **	0,3238	8	0,1509 **	0,0785
DR4	14	0,2000	0,1056	6	0,1132	0,0583
DR5	17	0,2428	0,1298	14	0,2642	0,1422
DRw6	7	0,1000	0,0513	8	0,1509	0,0785
DR7	26	0,3714	0,2072	29	0,5472	0,3271
DR8	1	0,0143	0,0072	3	0,0566	0,0287

* $\chi^2=7,88$; $p<0,01$; $RR=3,98$.

** $\chi^2=18,15$; $p<0,001$.

кулинотрицательных детей и подростков, чем у туберкулинположительных (45,3 и 14,3% соответственно, $\chi^2=12,9$; $p<0,001$). Следует подчеркнуть, что в локусе С велика частота бланка и в связи с этим трактовка результатов указанных исследований требует осторожности.

Было также показано, что у туберкулинотрицательных детей и подростков существенно чаще встречался антиген HLA-DR2 (33,9%) и реже HLA-DR3 (15,1%), соответ-

Результаты иммунологического обследования туберкулинположительных (не реагирующих на 100 ТЕ) школьников (после ревакцинации)

Группы обследованных	Е-РОК (Т-кл) (%)	ЕАС-РОК (В-кл) (%)	РБТ с ФГА (%)
1-я — туберкулинположительные (n=30)	64,27±3,05	14,28±0,93	80,60±4,54
2-я — туберкулинотрицательные (n=30)	61,26±2,78	13,76±0,83	78,34±4,27
3-я — туберкулинотрицательные носители HLA-B7 и/или DR2 (n=12)	60,67±3,63	13,92±1,21	76,00±6,04

* $p<0,01$.

** $p<0,05$ (при сравнении с 1-й группой).

ствующие показатели у туберкулинположительных лиц — 11,4 и 54,3% (р в обоих случаях $<0,05$) (табл. 21).

В целом результаты этих исследований позволили обнаружить существенные различия в частоте встречаемости ряда антигенов HLA между группами туберкулинотрицательных и туберкулинположительных индивидов. Особо следует подчеркнуть повышение у туберкулинотрицательных детей и подростков частоты антигенов HLA-B7 и DR2. Это не означает, что все указанные антигены участвуют в детерминировании туберкулиновой анергии. Скорее всего, дефект клеточного иммунитета детерминируется дефектным аллелем одного гена, а повышение частоты встречаемости других выявляется за счет гаметной ассоциации.

При иммунологическом исследовании (табл. 22) было установлено, что в группах туберкулиноположительных и туберкулинотрицательных детей и подростков показатели большинства иммунологических тестов не отличались. Так, сходным было содержание в периферической крови у больных обеих групп Е-РОК- и ЕАС-РОК-образующих Т и В клеток, сходной была реакция бласттрансформации в культурах с ФГА (функция Т-клеток) и уровень иммуноглобулинов G, M, A (функция В-клеток), а также уровень противотуберкулезных антител.

Между сравниваемыми группами были обнаружены статистически достоверные различия в уровне клеточного иммунитета (тестируемого по реакции бласттрансформации на РPD; клеточный иммунитет был более низким у туберкулинотрицательных детей и подростков.

Т а б л и ц а 22
тельных (реагирующих на 2 ТЕ) и туберкулинотрицательных

IgG (г/л)	IgM (г/л)	IgA (г/л)	РБТ с РPD	РПГА $\log_2$ титра
$12,65 \pm 0,213$	$1,33 \pm 0,144$	$2,38 \pm 0,273$	$7,29 \pm 1,12$	$5,05 \pm 0,37$
$12,41 \pm 0,204$	$1,31 \pm 0,130$	$2,40 \pm 0,283$	$4,23 \pm 1,02^{**}$	$4,90 \pm 0,37$
$12,19 \pm 0,343$	$1,41 \pm 0,219$	$2,37 \pm 0,365$	$2,92 \pm 0,81^*$	$4,75 \pm 0,40$

Следует особо подчеркнуть, что еще более существенным было снижение клеточного иммунитета в группе носителей антигенов HLA-B7 и DR2 (остальные показатели иммунологической реактивности в этой группе также статистически достоверно не отличались от показателей других групп).

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что иммунологические и иммуногенетические механизмы играют существенную роль в патогенезе туберкулиновой анергии. Исходя из результатов этого исследования, можно рекомендовать HLA-типирование туберкулинотрицательных (не реагирующих на 100 ТЕ) детей и подростков и в случае обнаружения у них HLA антигенов DR2 и B7 следует считать, что такие индивидуумы должны находиться под наблюдением фтизиатра. Это необходимо потому, что у данной группы лиц в силу наличия генетического дефекта, снижена способность к развитию клеточного противотуберкулезного иммунитета, который, как известно, является главным механизмом защиты от туберкулезной инфекции.

В целом результаты исследований, описанные в данной главе, однозначно свидетельствуют, что эффект вакцинации BCG — основного препарата, применяющегося для профилактики туберкулеза, зависит от генотипа макроорганизма. Доказательства этого положения получены и в эксперименте, и в условиях ограниченных эпидемиологических исследований. Создается впечатление, что генетический контроль вакцинного эффекта опосредуется механизмами как связанными, так и не связанными с главным комплексом гистосовместимости. Возможно, что гены главного комплекса гистосовместимости контролируют иммунологические механизмы, регулирующие силу иммунного ответа после вакцинации, а не связанные с ним генетические факторы — раннюю фазу размножения микобактерий. Вопрос этот необходимо изучать более глубоко и, как было сказано выше, определенные подходы к этому уже имеются. Вместе с тем уже сегодня следует учитывать, что вакцинация BCG может оказывать неодинаковое воздействие на людей с разной генетически обусловленной способностью на нее реагировать и, исходя из этого положения, в ближайшем будущем необходимо делать практические выводы.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ САРКОИДОЗЕ

Саркоидоз относится к заболеваниям неизвестной этиологии, хотя в литературе были высказаны различные гипотезы по поводу этиологических факторов, вызывающих его. Имеются многочисленные публикации, в которых высказано предположение о туберкулезной этиологии саркоидоза. J. Schaumann (1936) считал, что саркоидоз вызывают МБТ. R. Mylius, P. Schurmann (1939) называли саркоидоз «универсальным склерозирующим туберкулезом», такой же точки зрения придерживался Г. Р. Рубинштейн (1949). К. Wurm (1969) считал, что саркоидоз представляет собой особую форму туберкулеза, развивающуюся на фоне резко измененной иммунологической реактивности. С. Ваго и F. Buft (1969), T. Boyel и J. Valentine (1970), J. Vanck и Y. Schiva (1970), T. Boyle (1983) у больных саркоидозом в пораженных органах обнаружили кислотоупорные, кокковидные микроорганизмы, которые они расценивали как мутанты МБТ. D. Pienter и соавт. (1971), J. Greenberg и соавт. (1970), J. Brun и соавт. (1964) полагали, что саркоидоз вызывается атипичными микобактериями, С. Halabarder (1969) — L-формами МБТ. S. Lofgran (1969) высказал гипотезу о том, что саркоидоз вызывается инфекционным агентом, содержащимся в вакцине BCG, а как известно, после введения в организм человека вакцины BCG постепенно происходит трансформация микобактерий в их L-формы [Шмелев Н. А., Дорожкова И. Р. и др., 1976].

Ряду авторов удалось у больных саркоидозом обнаружить типичные МБТ [Шульга Ю. Д., Палей А. Д., 1961; Schomeros D., 1958; Åberg H., 1964; Rent R. et al., 1970; La Grasta M., 1971]. Многие исследователи подчеркивали, что иногда у наблюдавшихся ими больных саркоидозом развивался туберкулез, что отмечали Ю. Д. Шульга и А. Д. Палей (1961), D. Schomeros (1958) — у 4%; H. Åberg (1964) — у 7,6%; J. Scadding (1967) — у 2%; M. La Grasta (1971) — у 2,4% больных.

В. Djuric (1975), придерживающийся точки зрения о взаимосвязи между туберкулезом и саркоидозом, подчеркивает, что, кроме гистологического сходства саркоидной гранулемы и туберкулезного бугорка, следует обратить внимание на сходство клинико-рентгенологических проявлений этих заболеваний.

Вместе с тем имеются признаки, которые отличают туберкулез и саркоидоз, основными из которых являются отрицательная туберкулиновая реакция у большинства больных саркоидозом и отсутствие у них эффекта от лечения противотуберкулезными химиопрепаратами и положительный лечебный эффект от кортикостероидов. Эти данные заставили искать другие этиологические агенты, вызывающие саркоидоз.

Были высказаны предположения о том, что возбудителем саркоидоза могут быть вирусы, в частности вирус Эпштейна—Барра [Brum A. et al., 1964; Jsrael H., 1979]. Гипотезу о вирусном происхождении саркоидоза поддержал, в частности, S. Löfgren (1964). L. Sieltzbach (1967), D. Mitchell, J. Scadding (1974) высказались о возможном комбинированном участии вируса и МБТ в возникновении саркоидоза. Вследствие противоречивости имеющихся данных по поводу этиологии саркоидоза большинство специалистов в этой области придерживаются взгляда о полиэтиологичности этого заболевания [Рабухин А. Е., 1976; Костина З. И., 1983].

Возможно, что в патогенезе саркоидоза важную роль играют нарушения иммунитета, поскольку у больных саркоидозом достоверно установлено уменьшение числа Т-лимфоцитов в периферической крови, в основном за счет субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов. У больных саркоидозом снижена также реакция на Т-клеточные митогены. Эти данные в сочетании с результатами туберкулиновой реакции, которая у большинства больных саркоидозом отрицательна, позволяют считать, что при саркоидозе имеется депрессия Т-системы—Т-клеточный иммунодефицит, в большей степени выраженный при активном процессе, особенно при диссеминации в легких [Авербах М. М. и др., 1976, 1983; Хоменко А. Г. и др., 1977, 1983; Гергерт В. Я., 1978, 1984; Чернушенко Е. Ф., Когосова А. С., 1978, 1984; Mornes P. et al., 1985; Thomas P., Hunninghake G., 1987]. Вместе с тем у больных саркоидозом в активной фазе имеет место увеличение числа Т-лимфоцитов-хелперов в бронхоальвеолярном смыве [Bross J., 1983; Rossi N. et al., 1984; Mornes L. et al., 1985].

Т-хелперы, взаимодействуя с макрофагами, выделяют различные лимфокины, которые активизируют В-лимфоциты. В-лимфоциты тоже выделяют различные гуморальные факторы (в первую очередь усиливающие синтез антител) к различным антигенам [Yames H., 1984; Thomas P., Hunninghake G., 1987].

6.1. Результаты клинико-генетических исследований

Изучение генетики саркоидоза началось с исследования семейных случаев заболевания. Британская туберкулезная ассоциация (1973) изучила ответы 59 семей на разосланную анкету. В этих семьях наблюдался более чем один случай заболевания саркоидозом. Были рассмотрены 62 случая семейных ассоциаций, в том числе 5 пар близнецов (4 монозиготных и 1 дизиготная), 28 родственных пар, 22 — родители-дети и 7 — муж-жена. Общее число обследованных было 121 человек, из них 46 мужчин и 75 женщин. Диагноз был поставлен на основании клинико-рентгенологических, лабораторных и гистологических данных. Характерным явилось наличие у пар больных приблизительно одинаковых признаков заболевания, что наиболее выражено было в одной из 3 пар сестер — гомозиготных близнецов. Это еще раз подчеркнуло важную роль генетических факторов в развитии саркоидоза.

Сходные данные приводят З. И. Костина и К. И. Волкова (1978), которые за двадцатилетний период из обследованных 680 пациентов с саркоидозом выявили 3 случая семейного заболевания: у отца и сына, у матери и дочери, у пары родных сестер. Авторы отметили незначительную частоту (0,9%) возникновения семейного саркоидоза, кроме того, заболевание родственников развивалось не одновременно, а с большими интервалами (от года до 10 лет), что, по мнению авторов, «исключало ведущую роль контакта и делала маловероятной гипотезу об инфекционной (вирусной) природе заболевания саркоидозом». Отмечено, что в семьях саркоидозом заболевают однополые родственники при тождественных изменениях в легких и одинаковом течении процесса. Авторы заключают, что в патогенезе этого заболевания важную роль играют наследственные факторы.

Вышеприведенные данные З. И. Костиной и К. И. Волковой о том, что в случаях семейного саркоидоза заболевание, как правило, развивается у лиц одного пола и имеет сходную рентгенологическую картину, подтверждены и

в работе W. Wierny и H. Frobler (1978). Кроме того, эти авторы подчеркивают, что для того, чтобы анализировать роль генетических факторов в патогенезе саркоидоза, необходимо четко исключить социально-эпидемиологические причины, способствующие возникновению семейного саркоидоза.

Случай семейного саркоидоза был описан S. Priestley (1981), причем автор наблюдал у 2 сестер редко встречающийся при саркоидозе стридор инспираторного характера.

На то, что случаи обнаружения в одной семье 2 больных саркоидозом встречаются нечасто, указывают многие авторы, а случаи множественного семейного саркоидоза — явление уникальное. Только в 2 работах A. Taafe, L. Feinman (1977) и C. Campbell и соавт. (1977) приводятся случаи, когда в семье оказались больными мать, сын и дочь. Однако и эти данные не дали авторам основания говорить о безусловной генетической предрасположенности к этому заболеванию.

Работа, проведенная в ирландской популяции [Brennan N. et al., 1984], показала значительное распространение саркоидоза (намного выше, чем в других исследованиях), при этом наблюдения в клиниках навели на мысль о существенном превалировании заболевания среди братьев и сестер. Обследованная группа состояла из 114 пациентов, у которых саркоидоз был подтвержден биопсией, а общее число братьев и сестер составило 534 индивидуума. 11 пациентов (9,6%) имели по меньшей мере одного кровного родственника, больного саркоидозом. Из 13 sibсов, идентифицированных таким образом, у 8 диагноз был подтвержден биопсией, а у 5 диагноз достоверно был установлен с помощью клинического и рентгенологического обследования. Определена одинаковая частота распределения заболевания среди лиц одного и разного пола. Найденная высокая степень преобладания саркоидоза среди sibсов дала основание авторам предположить, что генетические факторы достоверно оказывают влияние на заболевание саркоидозом и что члены семьи заболевшего саркоидозом должны быть тщательно обследованы с целью выявления этой патологии.

6.2. HLA и развитие саркоидоза

Наряду с клинико-генетическими исследованиями имеются многочисленные работы, в которых изучались ассо-

циации заболевания саркоидозом с различными генетическими маркерами, в первую очередь с генами комплекса HLA.

В опубликованных к настоящему времени работах по исследованию ассоциации антигенов комплекса HLA с саркоидозом получены довольно противоречивые результаты о наличии или отсутствии статистически достоверных различий встречаемости антигенов у больных и здоровых лиц; при этом следует подчеркнуть, что исследования относятся к различным этническим группам и расам.

Ф. Куерперс и соавт. (1972, 1974) при обследовании 132 немцев, больных саркоидозом (как туберкулинположительных, так и туберкулинотрицательных) и 600 здоровых лиц по 23 антигенам локусов HLA-A, В не обнаружили каких-либо достоверных различий между больными и здоровыми.

Подобные результаты получили Е. Neville (1977) и D. Brewerton и соавт. (1977), обследовавшие 115 больных саркоидозом (с клинически подтвержденным диагнозом) и 1300 лиц контрольной группы. Несколько позже Е. Neville и соавт. (1980) сделали заключение, что антигены локуса С могут играть роль в возникновении саркоидоза. Это было подтверждено S. Olenchok и соавт. (1981), которые обнаружили положительную ассоциацию заболевания саркоидозом с антигеном Cw4 ($p=0,05$).

Е. Hedfors и соавт. (1973) отметили увеличение частоты встречаемости антигенов А2 и В7 у 50 больных саркоидозом шведов. Типирование проводилось по 24 антигенам локусов А и В; контрольную группу составили 100 здоровых доноров. Частота антигена А2 равнялась 70% у больных и 56% у здоровых, а частота антигена В7 — 52 и 27% соответственно. Однако разница в частоте выявления антигена А2 у больных и здоровых оказалась статистически недостоверной, разница в частоте антигена В7 — достоверной.

Г. Акочан и соавт. (1977), исследуя турецкую популяцию, нашли значительное и статистически достоверное увеличение частоты встречаемости антигенов А9 и В5 у больных саркоидозом по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Диагноз саркоидоза авторы ставили на основании обнаружения эпителиоидных гранул без казеоза в биоптатах внутригрудных лимфатических узлов или положительных реакций Квейма.

Исследование европейцев продолжили S. Olenchok и соавт. (1981). Они протипировали 174 больных саркоидо-

зом и 97 доноров контрольной группы и обнаружили, что антиген В8 встречается чаще у больных саркоидозом (28,9%), чем в контрольной популяции (15,5%; $p < 0,05$).

С. Иванов и соавт. (1982) при типировании 38 больных саркоидозом и 1083 здоровых лиц болгарской национальности не обнаружили статистически достоверного увеличения частоты встречаемости каких-либо из 30 исследованных антигенов локусов А, В и С.

J. Gardner и соавт. (1984) не выявили ассоциации антигенов локусов А и В с саркоидозом у 34 англичан — жителей Западной Индии и в то же время в группе больных обнаружено достоверное увеличение частоты встречаемости антигена Сw7 (26,5% у больных и 1% — в контрольной группе; относительный риск 34,2).

В работах А. Г. Хоменко и соавт. (1985), А. Ф. Маленко (1985) для обнаружения ассоциации заболевания саркоидозом с антигенами HLA комплекса (локусов А, В, С) были обследованы 93 больных, диагноз у которых был установлен на основе клинко-рентгенологического обследования и результатов биопсии.

В качестве контрольной группы лиц были взяты 425 здоровых доноров — жителей Москвы, Московской и Ивановской областей. Все обследованные были русской национальности. Типирование проводили по 10 антигенам локуса А, по 22 антигенам локуса В и 6 — локуса С.

Анализ распределения антигенов локусов HLA-A и С в контрольной группе здоровых доноров и в группе больных саркоидозом показал, что ни по одному из взятых в исследование антигенов не обнаружено разницы в частотах встречаемости.

По абсолютному большинству типированных антигенов локуса В также не было обнаружено статистически достоверной разницы. Исключение составляет антиген В7, частота которого у здоровых доноров равна 22,8%, в то время как у больных саркоидозом — 56,99% (частота этого антигена у больных саркоидозом статистически достоверно отличается от таковой в контрольной группе здоровых доноров).

А. Г. Хоменко и соавт. (1985), А. Ф. Маленко (1985) произвели также анализ распределения гаплотипов и значений неравновесного сцепления локусов А и В у больных саркоидозом и в контрольной группе.

В табл. 23 представлены сведения о гаплотипах больных саркоидозом (общая группа больных), частота встречаемости которых наиболее существенно отличается от

встречаемости гаплотипов контрольной группы (все частоты гаплотипов больных превышают 1%). В этой же таблице приведены значения относительного риска для этих гаплотипов.

Анализ показывает, что наиболее часто у больных встречается гаплотип A2, B7 (11,16%); реже он обнаруживается в контрольной группе лиц (1,35%). Высокая частота встречаемости и у гаплотипа A1, B7 (5,69%, в контроле — 1,32%). С меньшей частотой представлены гаплотипы A11, B7, A3, B7; A9, B7 (частоты 4,77, 4,18 и 3,83%; соответственно в контроле: 2,98, 2,50 и 1,27%).

Таблица 23

Сравнение частоты встречаемости гаплотипов локуса HLA-A и B в группе больных саркоидозом и в контрольной группе ($\times 10\ 000$); показатели относительного риска

Гаплотипы	Частота гаплотипов		RR
	больные (n=93)	здоровые (n=425)	
A10, B5	139	8	17,60
A1, B7	569	132	4,51
A2, B7	1116	135	9,18
A3, B7	418	250	1,70
A9, B7	383	127	3,10
A11, B7	477	298	1,64
A2, B8	180	38	4,81
A9, B8	111	2	56,11
A10, B12	167	26	6,51
A10, B13	139	28	5,02
A1, B15	103	4	26,00
A9, B15	233	14	17,01
A9, Bw35	136	23	6,00

Также проанализированы показатели относительного риска для выбранных гаплотипов. Наибольший риск заболеть саркоидозом отмечен у носителей гаплотипов A9, B8; A1, B15; A10, B5; A9, B15; показатели относительного риска для других гаплотипов имеют меньшие величины. Показатели относительного риска для гаплотипов A3, B7 и A11, B7 не превышают 2, т. е. они незначимы. Следует отметить, что из приведенных гаплотипов (см. табл. 23) 3 (при значимых значениях RR) из 13 относятся к гаплотипам, несущим аллель B7.

Исследование ассоциаций заболевания саркоидозом и антигенов HLA довольно широко проводилось при об-

следовании не только европеоидов, но и негроидного населения США. J. McIntyre и соавт. (1977) сравнили распределение антигенов HLA у 28 больных саркоидозом негров — жителей штата Южная Каролина и здоровых лиц. Диагноз саркоидоза был установлен на основании клинической картины и данных биопсии легких или внутригрудных лимфатических узлов. У больных саркоидозом обнаружено уменьшение частоты встречаемости антигена Bw35 (21 против 48% в контрольной выборке; $p=0,03$), а также увеличение частоты встречаемости антигена B7 (46% у больных и 16% у здоровых лиц; $p=0,003$). Разницы по частотам других антигенов локусов A, B и C не обнаружено.

R. Goldstein и соавт. (1977) обследовали 65 негров, больных саркоидозом, и 100 здоровых пациентов той же расы (параллельно было обследовано 65 негров, больных туберкулезом). Типирование проводилось по 22 антигенам локусов A и B, авторы также ставили кожный тест с туберкулином и стрептокиназой-стрептодорназой. Исследование не показало значительного увеличения каких-либо антигенов комплекса HLA, однако при анализе значений относительного риска найдено, что саркоидоз чаще встречался у лиц — носителей антигена B15. Эти результаты особенно интересны, учитывая данные R. Cox и соавт. (1982), показавших, что встречаемость антигена B15 статистически достоверно увеличена и у больных туберкулезом.

В цитированной выше работе R. Goldstein и соавт. (1977) не установили каких-либо корреляций между результатами кожных тестов со стрептокиназой-стрептодорназой и туберкулином, прогнозом заболевания и фенотипом HLA у больных саркоидозом.

Ассоциация с антигеном Aw30 и с антигенами, которые перекрестно реагируют с ним, обнаружена при саркоидозе у негров из Балтимора (Newill C. et al., 1981]. В то же время C. Whitsett и соавт. (1983), исследуя ассоциацию антигенов HLA с саркоидозом у негров из Северной Каролины, не нашли статистически достоверной разницы ни по одному из исследованных антигенов.

Также при исследовании негроидной популяции H. Eisenberg и соавт. (1978) нашли уменьшение частоты антигена A23 до 6,2% у больных по сравнению с 23,6% в контрольной группе. Антиген B7 в этой же работе определялся с меньшей частотой у больных (12,5%), чем в контрольной группе (22,5%).

Таблица 24

Частота встречаемости антигенов HLA-DR локуса
у больных саркоидозом и здоровых лиц

Антиген	Больные (n=66)	Здоровые (n=114)
DR1	0,1987	0,2895
DR2	0,2273	0,1316
DR3	0,4697 *	0,2983 *
DR4	0,1364	0,2105
DR5	0,1515	0,2368
DRw6	0,0455	0,0789
DR7	0,1515	0,2632

* $\chi^2=4,61$; $p<0,05$.

Вероятно, правы были J. McIntyre и соавт. (1977), которые считают, что различные результаты при типировании больных саркоидозом и здоровых негров могут быть связаны с разницей в распределении антигенов HLA в разных регионах США, возможно в связи с различным происхождением негритянского населения этих регионов.

Исследования негроидов африканского происхождения, жителей Западной Индии, не показали увеличения частоты какого-либо антигена HLA у больных саркоидозом [Gardner J. et al., 1984].

Что касается исследований распределения антигенов локуса DR у больных саркоидозом, то таких работ пока немного.

C. Whitsett и соавт. (1983) не нашли различий в распределении антигенов локуса DR у больных саркоидозом (42 человека) и здоровых лиц (100 человек). По данным J. Gardner и соавт. (1984), у англичан — жителей Западной Индии носительство антигена DR3 и наследование гаплотипа B8,Cw7,DR3 является хорошим прогностическим признаком вероятного развития саркоидоза.

В. И. Литвинов и соавт. (1986) изучили распределение специфичностей HLA-DR у 66 больных саркоидозом и 114 здоровых лиц русской национальности. Было установлено, что у больных существенно (статистически достоверно) повышена частота антигена DR3 — 46,9% у больных и 29,8% у здоровых ($p<0,05$) (табл. 24).

Работы по семейному анализу распределения антигенов HLA немногочисленны.

При обследовании семьи, в которой саркоидозом страдали мать и дети, С. Campbell и соавт. (1977) установили,

что все больные (но не здоровый отец) были носителями антигена В40. Авторы считают, что в данной семье возможно генетические факторы (связанные с HLA) сыграли роль в восприимчивости к саркоидозу. Однако G. Turton и соавт. (1980) не обнаружили ассоциации антигенов HLA с заболеванием саркоидозом при семейном анализе (обследованию подверглись 14 семей).

Антигены HLA у больных саркоидозом в разных популяциях

Популяция	Число обследованных	Антигены HLA, с которыми обнаружена ассоциация	Достоверность
Немцы	132 больных 600 здоровых	Не обнаружено	
Шведы	50 больных 100 здоровых	B7	$p < 0,05$
Датчане	80 больных 1967 здоровых	Не обнаружено	
Турки	23 больных	A9 B5	
Англичане	115 больных 1300 здоровых	Не обнаружено	
Негры	65 больных 100 здоровых	Не обнаружено	
Негры Южной Каролины	28 больных	B7 B35	$p = 0,003$ $p = 0,03$
Негры	32 больных 89 здоровых	Aw23	
Негры Балтиморы	100 больных 100 здоровых	Aw30	
Американцы белые	174 больных 97 здоровых	B8 Cw4	$p = 0,05$ $p = 0,05$
Болгары	38 больных 108 здоровых	Не обнаружено	
Негры Северной Каролины	42 больных 100 здоровых	Не обнаружено	
Негроиды Индии	28 больных	Не обнаружено	
Англичане Индии	34 больных	Cw7	
Русские	93 больных 425 здоровых	B7	$p < 0,001$
	66 больных 114 здоровых	DR3	$p < 0,05$

Суммарные данные о распределении HLA антигенов в различных популяциях у больных саркоидозом и здоровых лиц представлены в табл. 25.

Как видно из таблицы, наиболее часто в разных популяциях, и даже у людей разных рас обнаруживались ассоциации заболевания саркоидозом с антигеном В7. Вероятно, в будущем, когда будут более детально изучены ассоциации этого заболевания с антигенами DR и других

Таблица 25
в разных популяциях

Автор, год публикации
E. Kiepers и соавт. (1972, 1974)
E. Hedfors, E. Moller (1973)
I. Persson и соавт. (1975)
G. Akokan и соавт. (1977)
D. Brewerton и соавт. (1977), E. Neville (1977)
R. Goldstein и соавт. (1977)
J. McIntyre и соавт. (1977)
H. Eisenberg и соавт. (1978)
C. Newille и соавт. (1981)
S. Olenchock и соавт. (1981)
С. Иванов и соавт. (1982)
C. Whitsett и соавт. (1983)
J. Gardner и соавт. (1984)
А. Г. Хоменко и соавт. (1985) А. Ф. Маленко (1985)
В. И. Литвинов и соавт. (1986)

недавно открытых локусов, можно будет сделать более определенное заключение о том, какие ассоциации являются истинными, хотя, учитывая известные данные о патогенезе этого заболевания, можно предположить, что главную роль при саркоидозе должны играть гены, регулирующие силу иммунного ответа.

Имеются сведения о том, что у больных саркоидозом изменяется распределение других генетических маркеров, имеющих отношение к иммунному ответу — аллотипических маркеров иммуноглобулинов. В. И. Литвинов и соавт. (1988), Н. А. Кетова (1988) установили, что у больных саркоидозом статистически достоверно увеличена частота встречаемости фенотипов IgG Glm(+1)Glm(+2) Glm(+1) Glm(+2)Glm(-4), Glm(+1) Glm(-2)Glm(-4) по сравнению со здоровым контролем (53,5 против 26,9%, 31,7 против 11,9% и 14,9 против 7,5% соответственно). В то же время у больных саркоидозом реже встречался фенотип Glm(+1)Glm(-2)Glm(+4) — 5,0% по сравнению со здоровыми лицами — 17,9%.

6.3. HLA и течение саркоидоза

Интересные данные получены при исследовании частот антигенов HLA у больных саркоидозом с различными вариантами его течения. В работе D. Brewerton с соавт. (1977) антигены HLA идентифицировали у 65 больных саркоидозом, в том числе у 45, страдающих увеитами, 12 — узловой эритемой и 8 — артритами. Во всей группе больных была увеличена частота встречаемости антигенов A1 и B8 и гаплотипа A1, B8 по сравнению с контролем. При саркоидозе, сопровождавшемся эритемой, антиген B8 обнаружен у 7 из 8 обследованных больных, а гаплотип A1, B8 — у 5 из 8 человек. У пациентов с увеитами и узловой эритемой (одновременно) частота антигенов HLA не отличалась от таковой в контрольной группе, за исключением антигена A1, который чаще встречался у больных.

По данным S. Okinami и соавт. (1977) у японцев, больных саркоидозом, в случаях развития увеита увеличивалась частота встречаемости антигена B12 (36,4% у больных и 10,5% в контроле; $p < 0,05$). Вместе с тем авторы отмечают, что частота антигена B12 увеличена и у больных увеитом при болезни Бехчета (68,6 против 18,2% в контроле; $p < 0,001$) и при так называемом эндогенном увеите (29,2%, в контроле 5,8%; $p < 0,025$). Другими словами, антиген B12 может быть маркером не саркоидоза, а увеита.

M. Ondrasik и соавт. (1981) обследовали 140 больных словами, страдающих анкилозирующим спондилитом и саркоидозом, носителей антигена B27. У трех больных не выявлялся второй антиген локуса В. Сегрегационный анализ и статистическая обработка результатов позволили авторам предположить, что эти больные гомозиготны по антигену B27. Установлено, что у этих больных клинически саркоидоз протекает более тяжело, чем у гетерозигот.

M. Smith и соавт. (1981), обследовав 164 здоровых доноров, 50 больных саркоидозом с легочным фиброзом и 37 больных саркоидозом, у которых поражения рассасывались спонтанно, установили, что у последней группы больных статистически достоверно повышена частота встречаемости антигена B8 (диагноз саркоидоза устанавливали на основании клинико-рентгенологического исследования и изучения материалов биопсии). Авторы предполагают, что этот антиген имеет отношение к рассасыванию гранулем и фиброза.

Е. Hedfors и F. Lindström (1983) исследовали распределение антигенов комплекса HLA у шведов, больных саркоидозом, и обнаружили увеличение частоты встречаемости антигенов B8 и DR3 у больных с осложнениями в виде узловатой эритемы и поражениями суставов.

Исследование частоты встречаемости антигенов HLA у русских, больных саркоидозом, с различными вариантами его течения, было произведено А. Г. Хоменко и соавт. (1985) и А. Ф. Маленко (1985).

93 больных, типированных по антигенам локусов HLA-B, A и C комплекса HLA, были разделены на 3 группы: 1-я — больные с рецидивирующим течением заболевания (35 человек), 2-я — с гладким течением заболевания (43 человека) и 3-я — (15 человек) со спонтанно излеченным саркоидозом. Кроме того, учитывая, что больные со спонтанным излечением саркоидоза наблюдаются редко и группа эта оказалась малочисленной, авторы сочли возможным включить в анализ распределения антигенов HLA при саркоидозе дополнительную объединенную группу, включающую больных со спонтанным излечением и больных с гладким течением заболевания, суммировав результаты типирования отдельно каждой группы.

Типирование больных по антигенам локуса A и C показало отсутствие каких-либо существенных различий во встречаемости антигенов этих локусов во всех сравниваемых группах.

При типировании по антигенам локуса HLA-B было обнаружено отсутствие антигенов Bw41, Bw44 и Bw51 в группе больных с рецидивирующим течением, отсутствие антигенов B14 и Bw41 в группе больных с гладким течением и B13, B21, Bw41, Bw44, Bw52, Bw49 и Bw51 в группе больных со спонтанным излечением (это может быть связано и с малочисленностью выборки этой группы больных).

Наибольшая разница в частотах встречаемости при рассмотрении всех исследованных групп больных саркоидозом обнаружена для антигена B7.

Наибольшее различие по частоте встречаемости антигена B7 получено при сравнении больных рецидивирующим саркоидозом с больными с гладким течением болезни; меньшей разница оказывается при сравнении рецидивирующего саркоидоза с объединенной группой больных с гладким течением и со спонтанным излечением. По сравнению со встречаемостью этого антигена в контрольной группе здоровых лиц (22,82%) наиболее часто этот антиген обнаруживается в группе больных с рецидивирующим те-

Сравнение (с группой здоровых лиц) частоты встречаемости антигенов саркоидозом и в группах больных с различным течением бо

Частота антигена В7 в контроле	Больные саркоидозом	Рецидивирующее течение	Гладкое течение	Спонтанное излечение
0,2282	0,5699	—	—	—
0,2282	—	0,7428	—	—
0,2282	—	—	0,4419	—
0,2282	—	—	—	0,5333
0,2282	—	—	—	—

чением саркоидоза (74,28%), с меньшей частотой антиген В7 представлен в группе больных со спонтанным излечением (53,33%), редко встречается антиген В7 в группе больных с гладким течением заболевания (44,19%).

Был проведен также анализ показателей относительного риска (RR) при сравнении контрольной группы с группой больных саркоидозом и группами больных с различным характером течения заболевания по частотам встречаемости антигена В7 (табл. 26).

Установлено, что относительный риск заболеть саркоидозом у носителей антигена В7 довольно высок ($RR = 4,48$). Особенно высок риск у носителей антигена В7 заболеть саркоидозом с рецидивирующим характером течения заболевания ($R = 9,77$), несколько ниже вероятность возникновения саркоидоза со спонтанным излечением ($RR = 3,86$). Вероятность возникновения у носителей антигена В7 саркоидоза с гладким течением заболевания находится на пороге «достоверности» ($RR = 2,68$), так как только показатели относительного риска более 2 считаются значимыми [Зарецкая Ю. М., 1983].

Сравнение частоты встречаемости антигена В7 в контрольной группе с частотой встречаемости этого антигена в объединенной группе больных с гладким течением и со спонтанным излечением дает тоже невысокий показатель относительного риска (2,94).

Кроме того, А. Г. Хоменко и соавт. (1985) и А. Ф. Маленко (1985) провели анализ распределения частот гаплотипов локусов А и В среди больных саркоидозом с разными вариантами течения.

Наибольшие частоты при рецидивирующем течении саркоидоза отмечены для гаплотипов, включающих аллель В7 (А2, В7; А3, В7; А11, В7).

Таблица 26

гена В7 и показатель относительного риска в общей группе больных

Гладкое + спонтанное излечение	χ^2	p	P _{cor}	RR
—	41,6	0,001	0,036	4,48
—	41,1	0,001	0,036	9,77
—	8,45	0,01	0,36	2,68
—	5,84	0,05	1,8	3,86
0,4655	13,84	0,001	0,036	2,94

У больных с гладким течением заболевания и спонтанным излечением также наиболее частыми были гаплотипы (и высокими значениями неравновесного сцепления), которые несут аллель В7.

В табл. 27 приведены наиболее частые гаплотипы, встречающиеся у больных с рецидивирующим течением заболевания и частота этих же гаплотипов в контрольной группе здоровых доноров. Для этих гаплотипов вычислены показатели относительного риска. Наиболее часто у больных с рецидивирующим течением заболевания встречается гаплотип А2,В7 (частота 17,01%, в контрольной группе частота его 1,35%). Высокой была частота встречаемости

Таблица 27

Сравнение частоты встречаемости гаплотипов локусов HLA-A и В в группе больных рецидивирующим саркоидозом и в контрольной группе ($\times 10\ 000$); показатели относительного риска

Гаплотипы	Частота гаплотипов		RR
	больные (n=35)	здоровые (n=425)	
A10, B5	141	8	17,86
A2, B7	1701	135	15,00
A3, B7	1090	250	4,77
A9, B7	287	127	2,30
A10, B7	290	30	9,93
A11, B7	742	298	2,61
Aw19, B7	298	61	5,00
A2, B8	180	38	5,08
A9, B8	257	2	131,86
A1, B14	129	20	6,52
A2, B14	290	14	21,30
A1, B15	112	4	28,31
A9, B15	106	14	7,64

и гаплотипов A3,B7 (10,90%), A11,B7 (7,42%). Наибольший относительный риск обнаружен для носителей гаплотипа A9,B8. Высокий относительный риск заболеть саркоидозом с рецидивирующим течением заболевания отмечен для носителей гаплотипов A1,B15; A2,B14; A10,B5 и A2,B7. Из 13 гаплотипов, включенных в табл. 27, для которых показатель относительного риска при сравнении с контрольной группой оказывается значимым, 6 имеют в своем составе аллель B7.

Таблица 28

Сравнение частоты встречаемости гаплотипов локуса HLA-A и В, несущих аллель В7, в группах больных саркоидозом с различным течением заболевания ($\times 10\ 000$)

Гаплотипы	Течение		Излечение	
	рецидивирующее (n=35)	гладкое (n=43)	спонтанное (n=15)	гладкое+спонтанное (n=58)
A1, B7	125	588	1328	774
A2, B7	1701	511	1046	676
A3, B7	1090	117	-168	44
A9, B7	287	549	-2	412
A10, B7	290	107	-2	81
A11, B7	742	457	184	382
Aw19, B7	298	-175	0	-137
A28, B7	0	199	184	193
Aw32, B7	-126	116	0	84
Aw33, B7	144	0	0	0

В табл. 28 приведена частота всех гаплотипов, включающих аллель В7, у больных саркоидозом с различным течением заболевания.

Анализируя частоту гаплотипов у больных саркоидозом как в целом, так и в группах, разделенных по характеру течения заболевания, авторы отметили, что наблюдается разница по частоте встречаемости различных гаплотипов, однако наибольшее количество гаплотипов, высокая частота которых обнаружена как в общей группе больных саркоидозом, так и в группах, разделенных по характеру течения при сравнении с контрольной группой, относится к тем, в которые входит аллель В7.

В отношении показателя относительного риска можно отметить, что высокие его параметры найдены при сравнении самых различных гаплотипов. Что же касается гаплотипов, несущих аллель В7, то наиболее высокие значения RR отмечены для гаплотипа A2,B7 в общей группе

больных саркоидозом и в группе больных с рецидивирующим течением заболевания.

Таким образом, авторы пришли к заключению, что у больных саркоидозом, а особенно при его рецидивирующем течении увеличена частота встречаемости антигена В7 и гаплотипов, включающих этот антиген. Вместе с тем частота этого антигена (и соответствующих гаплотипов) меньше изменяется в группах больных с гладким течением заболевания и с его спонтанным рассасыванием.

Результаты проведенных многими авторами исследований позволяют высказать предположение о том, что гены комплекса HLA играют роль в регуляции каких-то процессов, определяющих развитие и/или (скорее) течение заболевания. Наличие «дефектного» аллеля — гена В7 способствует повышению восприимчивости к саркоидозу и, вероятно, его неблагоприятному течению. Учитывая, что частота антигена В7 значительно повышена при рецидивирующем течении заболевания, обнаружение этого аллеля должно «насторожить» врачей в том плане, что у данных больных, вероятно, потребуется проведение длительного и интенсивного лечения с последующим диспансерным наблюдением [Литвинов В. И. и др., 1986].

Эти же авторы сопоставили частоту встречаемости антигенов HLA локуса DR у 28 больных рецидивирующим саркоидозом и 32 больных с гладким течением заболевания (табл. 29).

Таблица 29

Антигены HLA локуса DR у больных саркоидозом с разным течением заболевания

Антиген	Течение	
	гладкое (n=32)	рецидивирующее (n=28)
DR1	0,1875	0,1786
DR2	0,2187	0,3929
DR3	0,2500	0,6071 *
DR4	0,2500	0,2143
DR5	0,2187	0,2143
DRw6	0,0625	0,0357
DR7	0,2187	0,1786

* $\chi^2=6,43$; $p<0,05$.

Как видно из таблицы, у больных с рецидивирующим течением саркоидоза значительно по сравнению с больными

ми с гладким течением заболевания повышена частота встречаемости антигена DR3, а также увеличена частота встречаемости антигена DR2. Эти данные свидетельствуют о том, что DR-гены, вероятно, играют ведущую роль в качестве механизмов контроля восприимчивости к этому заболеванию, в том числе оказывают влияние на его течение; возможно, действуя через иммунологические механизмы. Изменения частот антигенов локуса В могут выявляться за счет неравновесного сцепления.

Н. А. Кетовой (1988) показано, что при рецидивирующем течении в сочетанных формах саркоидоза увеличена частота встречаемости аллотипа IgGGlm(+2) и понижена частота встречаемости аллотипа Glm(+4) по сравнению со здоровыми лицами. Также у этой группы больных чаще обнаруживались фенотипы аллотипов IgGGlm(+1) Glm(+2) и Glm(+1)Glml(+2)Glml(-4) по сравнению со здоровыми донорами (57,9 против 25,9% и 37,7 против 11,1% соответственно). В то же время у больных с рецидивирующим течением туберкулеза не встречался фенотип Glml(+1)Glml(-2)Glml(-4), тогда как у здоровых доноров он обнаруживался в 9,3% случаев.

6.4. HLA и анергия у больных саркоидозом

Значительный интерес представляют исследования по распределению антигенов комплекса HLA у туберкулин-положительных и туберкулинотрицательных больных саркоидозом, поскольку «туберкулинотрицательность» является одним из проявлений анергии и, следовательно, может быть связана с дефектом иммунитета.

I. Persson и соавт. (1975) обследовали 80 пациентов датчан, больных саркоидозом. Диагноз был подтвержден у 70 человек гистологически медиастиноскопией или биопсией печени, у 8 — на основании легочных симптомов, у 2 — наличием узловой эритемы. Среди больных было 39 мужчин и 41 женщина; возраст обследованных — от 15 до 72 лет. Чувствительность к туберкулину определяли введением 1 ТЕ РРД или 0,02 мкг в 0,1 мл. Среди больных оказалось 23 туберкулинположительных и 57 туберкулинотрицательных. Контрольную группу составили 1967 здоровых лиц той же национальности.

Сравнение больных саркоидозом с контрольной группой лиц, типированных по антигенам HLA 3 локусов (А, В, С), показало отсутствие какой-либо разницы по частотам исследованных антигенов. Авторы установили, что

в группе больных с отрицательной реакцией на туберкулин после проявления заболевания повышена частота антигена В7 (46,8%, в контроле — 26,8%; $p=0,003$). У туберкулинположительных лиц антиген В7 отсутствовал ($p=0,0002$).

Авторы на основе полученных данных делают заключение, что антиген В7 не оказывает воздействия на возникновение заболевания, но, по-видимому, «регулирует» высоту (силу) иммунного ответа на туберкулин и опосредованно обуславливает появление характерных симптомов саркоидоза.

Исследование туберкулинположительных и туберкулинотрицательных больных саркоидозом провел также А. Ф. Маленко (1985). По антигенам локусов А, В и С были типированы 16 туберкулинположительных и 77 туберкулинотрицательных больных.

При сравнении частот антигенов локусов HLA-A и С достоверных различий не было обнаружено. Вместе с тем частота антигена В7 у туберкулинотрицательных больных в 3,46 раза выше, чем у туберкулинположительных лиц (частота антигена В7; 64,93 и 18,75% соответственно; $\chi^2=13,49$; $p<0,001$).

Кроме того, отмечено, что у туберкулинположительных больных саркоидозом чаще встречаются антигены В14 ($\chi^2=9,5$; $p<0,01$), Вw22 ($\chi^2=6,02$; $p<0,05$) и Вw39 ($\chi^2=6,02$; $p<0,05$). Однако коррекция значения Р на число исследованных антигенов указывает на статистически недостоверное увеличение частоты встречаемости этих антигенов у туберкулинположительных больных саркоидозом.

Таблица 30

Частота антигенов локуса HLA-DR у туберкулинположительных и туберкулинотрицательных лиц — больных саркоидозом

Антигены	Туберкулинположительные (n=26)	Туберкулинотрицательные (n=40)
DR1	0,1923	0,1750
DR2	0,2308	0,3750
DR3	0,1923	0,5250 *
DR4	0,2308	0,2250
DR5	0,2692	0,2000
DRw6	0,0385	0,0500
DR7	0,2692	0,2250

* $\chi^2=5,98$; $p<0,05$.

В табл. 30 представлены данные о частоте антигенов DR у туберкулиноотрицательных и туберкулинположительных больных саркоидозом. Как видно из табл. 30, у туберкулиноотрицательных больных резко увеличена частота встречаемости антигенов HLA-DR2 и HLA-DR3.

Таким образом, суммируя результаты исследований, описанных в данной главе, можно констатировать, что наследственные факторы, бесспорно, играют важную роль в патогенезе саркоидоза. Об этом, в частности, свидетельствует «накопление» случаев заболевания этой патологией в семьях и заболевание кровных родственников сходными формами саркоидоза. Обнаружены также ассоциации заболевания саркоидозом с определенными HLA-специфичностями (B7 и DR3). При этом показано, что не только возникновение саркоидоза, но и особенности его течения могут быть в определенной мере генетически обусловлены.

Выявление «сильных» ассоциаций саркоидоза с антигеном DR3, а также обнаружение ассоциации туберкулиновой анергии у больных саркоидозом с теми же генами, с которыми ассоциирует само заболевание, является указанием на то, что генетические системы (в частности, HLA), вероятно, оказывают свое влияние на возникновение и течение саркоидоза через иммунологические механизмы.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ФИБРОЗИРУЮЩИХ АЛЬВЕОЛИТАХ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПНЕВМОКОНИОЗАХ

Аллергические альвеолиты с развитием фиброза легких — это большая группа заболеваний, многие аспекты этиологии и патогенеза которых до настоящего времени неизвестны. Эту группу можно условно разделить на 2 подгруппы: экзогенные и идиопатические процессы. Среди экзогенных факторов, вызывающих альвеолит и фиброзы, можно выделить многочисленные антигены, содержащиеся в различных видах органической пыли: протеины птиц, актиномицеты, грибы, лекарственные препараты и др. Относительно идиопатических фиброзирующих альвеолитов, то, вероятно, мы просто не знаем природу экзогенного фактора, их вызвавшего.

В патогенезе альвеолитов бесспорно играют роль иммунологические механизмы. Сегодня нельзя утверждать, что во всех случаях они являются одинаковыми, по крайней мере можно предположить, что в одних случаях имеет место развитие аллергических реакций, опосредованных IgE-антителами или иммунными комплексами, а в других вслед за первоначальной иммунологической реакцией на внешний агент развивается аутоиммунный процесс. Дальнейшее описание результатов исследований роли наследственных механизмов при альвеолитах и фиброзах будет дано в соответствии с выделенными (условно) подгруппами в зависимости от этиологии и патогенеза этих заболеваний.

7.1. Экзогенные аллергические альвеолиты

Среди группы болезней, которые объединяют под общим названием «экзогенные аллергические альвеолиты», есть как профессиональные заболевания («легкое фермера», «легкое птицевода» и др.), так и ряд болезней, возникающих не на производстве, но также имеющих довольно ши-

рокое распространение («болезнь голубеводов», «болезнь любителей волнистых попугайчиков» и др.). Эти заболевания объединяет то, что их этиологический экзогенный фактор установлен и на I этапе развивается альвеолит, который заканчивается фиброзом легочной ткани.

Работы, в которых проводился семейный анализ наследования восприимчивости к экзогенным аллергическим альвеолитам, немногочисленны. Однако они указывают на то, что в семьях наблюдается «накопление» этого заболевания и что имеет место определенная ассоциация заболевания аллергическими альвеолитами и HLA-специфичностями.

Генетическое детерминирование чувствительности к экзогенным аллергическим альвеолитам («болезни голубеводов») было показано D. Allan и соавт. (1975, 1976), которые представили результаты обследования членов 2 семей, в которых у 7 человек из 19 был обнаружен экзогенный аллергический альвеолит. Заболевание «передавалось» от больных родителей детям. Хотя все обследованные были типированы по антигенам HLA, не было найдено ассоциации заболевания с каким-либо одним определенным антигеном HLA. С другой стороны, в одной из этих семей повышенная чувствительность к антигенам птиц ассоциировалась с гаплотипом HLA-A2, Bw15.

Семейный аллергический альвеолит описали C. Johnson и соавт. (1980), причем при обследовании всех членов семьи были получены положительные кожные реакции на выделенные из древесной пыли *Vac. subtilis*.

В результате проведения семейных исследований в сочетании с HLA-типированием при «болезни голубеводов» [Diaz V. et al., 1980] было высказано предположение о возможной ассоциации этого заболевания с антигеном Bw40.

Одним из видов альвеолита, при котором наиболее широко исследовалась роль генотипа в восприимчивости к заболеванию является «легкое фермера» — болезнь сельскохозяйственных рабочих, имеющих постоянный контакт с сеном. Этиологическим фактором альвеолита, вероятно, являются термофильные актиномицеты.

Говоря о роли генотипа при экзогенных аллергических альвеолитах, следует отметить, что наиболее подробно были изучены ассоциации этих заболеваний с антигенами комплекса HLA.

D. Flaherty и соавт. (1975) сопоставили частоты антигенов HLA у здоровых доноров и у больных «легким

фермера». При обследовании 20 больных и 42 здоровых лиц было найдено увеличение частоты антигена В8 при этом заболевании (40% у больных и 8% у здоровых лиц; $p=0,0002$).

В 1980 г. D. Flaherty и соавт., проведя типирование по 19 антигенам локуса HLA-A, 20 антигенам локуса HLA-B и пяти антигенам локуса HLA-C у 100 больных «легким фермера» и, сравнив частоты антигенов с таковыми в контрольной группе, которую составили здоровые лица того же возраста и пола, приезжающие на временные фермерские работы, не выявили достоверной ассоциации между анализируемыми антигенами HLA и этой болезнью (очевидно, за счет более тщательного подбора контрольной группы).

Е. Terho и соавт. (1982), провели типирование по 41 антигену локусов HLA-A, В и С 37 больных «легким фермера», взятых из различных госпиталей. Контрольной группой послужили 961 человек, которые иногда были связаны с фермерскими работами, а также местные жители и доноры крови из службы Красного креста Финляндии. В результате исследования были получены очень небольшие различия (статистически недостоверные) по частотам встречаемости антигенов В5, В7 и Сw4.

А. Г. Хоменко и соавт. (1984, 1985), В. И. Литвинов и соавт. (1984) провели серию исследований по изучению ассоциаций антигенов HLA с экзогенным аллергическим альвеолитом у работников птицефабрик. Было обследовано 344 человека, среди них обнаружено 45 больных экзогенным аллергическим альвеолитом, 83 здоровых лица, у которых в крови определялись преципитирующие антитела против антигенов кур, 216 здоровых лиц, у которых такие антитела отсутствовали. Все обследованные были русской национальности. Типирование проводили по 8 антигенам локуса HLA-A, 18 — локуса В и 5 — локуса С.

В результате проведенных исследований не было обнаружено каких-либо существенных различий встречаемости антигенов HLA локусов А и С. Небольшие отклонения в частоте встречаемости отмечены только для антигена А18, частота этого антигена у преципитинположительных здоровых лиц повышена (14,5%) по сравнению с преципитинотрицательными здоровыми лицами (7,9%) и по сравнению с группой больных (6,7%), однако различия были статистически недостоверными.

При сравнении частот антигенов локуса HLA-B у больных экзогенным аллергическим альвеолитом и здоровых

лиц не обнаружено статистически достоверных отличий по большинству антигенов. Однако частота антигена В8 у больных (37,78%) статистически достоверно превышает таковую у группы преципитинотрицательных здоровых лиц (9,26%, $\chi^2=22,6$; $p<0,001$, $p_{\text{сог.}}<0,031$), у группы преципитинположительных здоровых лиц (13,25%, $\chi^2=8,88$; $p<0,01$, $p_{\text{сог.}}<0,31$) и у объединенной группы здоровых лиц (10,37%, $\chi^2=22,2$; $p<0,001$, $p_{\text{сог.}}<0,031$).

При оценке показателей относительного риска было отмечено, что возможность заболеть экзогенным аллергическим альвеолитом у носителей антигена В8 по сравнению с группой преципитинотрицательных здоровых лиц, не несущих данного антигена, довольно значительна ($RR=5,95$). Высокий риск заболеть этим заболеванием определяется при сопоставлении с объединенной группой здоровых лиц (преципитинположительных и преципитинотрицательных), носителей антигена В8 ($RR=5,25$). Более низкий показатель относительного риска ($RR=3,98$) получен при сравнении частоты встречаемости антигена В8 у больных экзогенным аллергическим альвеолитом с частотой этого антигена у группы преципитинположительных здоровых лиц.

Разница между частотой антигена В8 в сравниваемых группах преципитинотрицательных здоровых лиц (9,26%) и в группе преципитинположительных здоровых лиц (13,25%) оказалась статистически недостоверной, хотя тенденция к повышению частоты антигена В8 в группе здоровых лиц с положительной реакцией преципитации на антигены кур имеет место.

Особый интерес представляет изучение ассоциации заболеваний не с отдельными антигенами комплекса HLA, а с гаплотипами, т. е. сочетаниями антигенов разных локусов на одной хромосоме.

Сравнение встречаемости гаплотипов в группе больных экзогенным аллергическим альвеолитом с частотами гаплотипов у преципитинотрицательных лиц (216 человек) показывает, что наибольшее различие в частоте имеют гаплотипы, включающие аллель В8 (табл. 31). С наибольшей частотой в группе больных встречается гаплотип А1, В8 (12,95%), частота этого гаплотипа у преципитинотрицательных лиц — 3,92%, т. е. частота гаплотипа А1, В8 у преципитинотрицательных лиц в 3,3 раза, у преципитинположительных — в 1,89 раза ниже, чем у больных.

Из приведенных в табл. 31 восемнадцати наиболее часто встречающихся гаплотипов, 8 включают в себя аллель

В8. Вычисление относительного риска (RR) для этих гаплотипов больных по сравнению с преципитинотрицательными лицами показывает, что для ряда гаплотипов, содержащих аллель В8, характерны высокие значения RR, высокие значения относительного риска обнаружены и при сравнении других гаплотипов этих 2 групп.

Таблица 31

Сравнение наиболее часто встречающихся гаплотипов локусов HLA-A, В у больных экзогенным аллергическим альвеолитом и здоровых лиц — работников птицефабрик ($\times 10\ 000$)

Гаплотипы	Больные, частота гаплотипа (h)	Здоровые преципитинотрицательные, частота гаплотипа (h _i)	RRh _i
A2, B5	455	123	3,83
A2, B7	571	367	1,59
A1, B8	1295	392	3,64
A9, B8	310	-18	—
A11, B8	256	133	1,94
Aw19, B8	224	-15	—
A28, B8	196	5	39,9
A3, B12	292	142	2,09
A10, B12	157	-73	—
A2, B13	276	85	3,31
A10, B13	210	-7	—
A1, B15	191	20	9,73
A9, B15	182	17	10,9
A2, Bw16	112	33	3,39
A1, B18	111	37	3,02
A1, Bw21	190	-3	—
A10, Bw21	210	14	15,3
A9, B27	339	53	6,59

Таким образом, из результатов исследований следует вывод, что у больных экзогенным аллергическим альвеолитом* значительно и статистически достоверно (даже при коррекции на число исследованных антигенов) повышена частота антигена В8 по сравнению с группой преципитинотрицательных здоровых лиц. У них также существенно повышена частота ряда гаплотипов, в первую очередь включающих антиген HLA-B8.

Резюмируя данные, полученные А. Г. Хоменко и соавт. (1984, 1985) и В. И. Литвиновым и соавт. (1984), можно утверждать, что гены комплекса HLA играют роль в детерминировании восприимчивости к экзогенным аллергическим альвеолитам, в данном конкретном случае — к «болезни птицеводов», вызываемой антигенами кур. Едва ли

в этой ситуации речь идет конкретно о регуляции силы иммунного ответа на какой-то определенный антиген. Как известно, ассоциация с антигеном В8 определяется при целом ряде заболеваний иммунопатологической природы. В связи с этим можно предположить, что данные антигены детерминируют какой-то системный иммунопатологический процесс (точнее его регуляцию). Обнаружение повышения частоты антигена В8 у преципитинположительных здоровых лиц является косвенным указанием на то, что такие люди могут быть потенциальными кандидатами на заболевание аллергическим альвеолитом. Отсюда следует вывод, что, вероятно, работникам птицефабрик, у которых имеет место высокий уровень сенсибилизации к антигенам кур при наличии носительства антигена В8 контакт с птицей противопоказан.

Среди заболеваний, которые вызываются антигенами птиц, изучены генетические аспекты «болезни голубеводов».

C. Rittner и соавт. (1975) провели типирование 20 больных «болезнью голубеводов» (диагноз ставили главным образом на основании обнаружения преципитирующих антител к антигенам голубей) и 320 здоровых лиц по 23 антигенам локусов HLA-A и В и выявили ассоциацию этого заболевания с антигеном В8. У больных антиген В8 встречается в 40 % случаев по сравнению с 17 % в контроле ($p < 0,005$).

W. Berrill, J. van Rood (1977), сравнив результаты типирования 30 больных «легким голубеводом» и 7000 здоровых голландцев по антигенам HLA (ABC) и тех же больных и 100 здоровых голландцев по антигенам локуса DR, не выявили связи этой болезни с антигенами локусов HLA-A, В и С, а обнаружили разницу в частоте антигена DRw6 (у больных 42 %, в контрольной группе — 17 %). Однако эти данные не подтверждены в работе G. Rodey и соавт. (1979). В этом исследовании был типирован по антигенам системы HLA 51 голубевод с симптомами альвеолита, 102 голубевода без симптомов заболевания и 100 здоровых доноров. Группы были подобраны по возрасту и времени контакта с аллергенами.

J. Sennekamp и соавт. (1978) у 41 больного «болезнью голубеводов» исследовали частоту встречаемости 10 антигенов локуса HLA-A и 16 антигенов локуса HLA-B. Наиболее часто у больных встречался антиген В8 (у 29 % в контроле, у 17 % здоровых лиц; $p < 0,05$). При острой форме поражения легких частота выявления этого антигена

достигала 42%. Ни у одного из больных не были выявлены антигены A29, B13 и B17.

Повышенная частота антигена DR3 у больных с поражениями легких, развивающимися у голубеводов, была отмечена в работах С. Rittner и соавт. (1983) и N. Rosinger и соавт. (1983).

Помимо увеличения частоты встречаемости у больных альвеолитом антигена DR3 (44,2 и 19,9% в контроле), N. Rosinger и соавт. (1983) обнаружили и увеличение встречаемости антигенов B8 и B12 (26,8 против 17% и 39,2 против 21,9%, соответственно). С. Rittner и соавт. (1983) сравнивали распределение у больных и здоровых голубеводов ряда маркеров: HLA-A, B, C, DR, Bf, C2, C3, C4 и фактор В. Частота встречаемости аллелей HLA-DR3 и Bf-S была значительно выше у больных. В то же время концентрация фактора В в сыворотке крови была ниже у больных голубеводов. Авторы считают, что гены, ответственные за реакции гиперчувствительности III и IV типа [Coombs R., Gell P., 1971] ассоциированы с HLA-DR3. Увеличение же частоты аллотипа Bf-S и снижение концентрации фактора В может быть обусловлено сильным неравновесным сцеплением между DR3 и Bf-S.

В работе М. Kusber (1985) при типировании по 16 специфичностям локуса HLA-A, 30 — локуса В, 7 — локуса С и 8 специфичностям локуса DR больных немецкой национальности с острым или хроническим экзогенным аллергическим альвеолитом (31 пациент, имеющий или имевший в прошлом контакт с голубями) были также получены данные о связи заболевания с генами системы HLA. Для острого экзогенного аллергического альвеолита не было установлено статистически достоверных ассоциаций ни с одним антигеном HLA, но у больных хронической формой экзогенного аллергического альвеолита была повышена частота антигена HLA-DRw6 (73,3%, при частоте в контрольной группе 14,3%, разница статистически достоверна). Автор отмечает, что если DRw6-негативные индивиды и заболевают хроническим экзогенным альвеолитом, то болезнь у них развивается значительно медленнее, чем у DRw6-позитивных индивидов.

Не было найдено какой-либо статистически отличной достоверной закономерности в распределении специфичностей комплекса HLA у 23 больных экзогенным аллергическим альвеолитом любителей волнистых попугайчиков по сравнению со здоровыми лицами (154 донора). Не удалось показать также четкой связи наличия определенных

Антигены HLA у больных экзогенными аллергическими альвео

Национальность	Заболевание	Число обследованных
Белые американцы	«Легкое фермера»	20 больных 42 здоровых
Белые американцы		100 больных 100 здоровых
Финны		37 больных 961 здоровый
Немцы	«Болезнь голубеводов»	20 больных 320 здоровых
Голландцы		30 больных
Немцы		100 здоровых 41 больной
Белые американцы		51 больной 202 здоровых
Испанцы		Семейные исследования
Англичане	«Болезнь голубеводов»	23 больных 154 здоровых
		Семейные исследования
Немцы		82 больных 1442 здоровых
Немцы		52 больных 64 здоровых
Русские		45 больных 299 здоровых
Испанцы		31 больной 42 здоровых

антигенов HLA со степенью тяжести заболевания, хотя у больных в острой стадии болезни наблюдали повышенную (статистически недостоверно) встречаемость гаплотипа B8, DR3 по сравнению с контролем. На этом основании авторы делают заключение об отсутствии генетически опосредованной, связанной с комплексом HLA предрасположенности к этому заболеванию [Miers F. et al., 1982].

Дети относительно редко болеют экзогенными аллергическими альвеолитами, поэтому определенный интерес

Таблица 32

Литами

Антигены, с которыми выявлена положительная ассоциация	P и RR	Автор, год публикации
B8	$p=0,0002$ $p=0,0016$ Нет ассоциации	D. Flaherty и соавт. (1975) D. Flaherty и соавт. (1980)
B5, B7, Cw4	Недостаточно	E. Tehro и соавт. (1982)
B8	$p<0,005$	C. Rittner и соавт. (1975)
DRw6	$p<0,01$	W. Berrill, J. van Rood (1977)
B8	$p<0,05$	J. Sennekamp и соавт. (1978)
	Нет ассоциации	G. Rodey и соавт. (1978, 1979)
Bw40		V. Diaz и соавт. (1980)
B8, DR3	Недостаточно	F. Muers и соавт. (1982)
B8, DR3		G. Konig и соавт. (1982)
B8, B12, DR3	Достаточно для DR3	N. Rosinger и соавт. (1983)
• DR3	Достаточно	C. Rittner и соавт. (1983)
B8	$p<0,001$ $RR=5,25$ $p=0,031$	A. Г. Хоменко и соавт. (1985) В. И. Литвинов и соавт. (1985)
DRw6	Достаточно	M. Kusber (1985)

представляет наличие симптомов этого заболевания у 13-летнего подростка. Помимо экзогенного аллергического альвеолита «болезни голубеводов», этот подросток страдал спру [Konig G. et al., 1982]. Типирование по антигенам HLA показало, что мальчик имеет гомозиготный генотип: HLA-A1,1; B8, 8; Cw— —; DR3,3. Этот факт интересен тем, что носительство антигенов B8 и DR3, по данным многих авторов, является определенным фактором риска в отношении заболевания экзогенным аллергическим альвеолитом.

Суммируя данные по анализу связей антигенов системы HLA с экзогенными аллергическими альвеолитами, можно отметить, что при этом заболевании выявлена высокая частота специфичностей HLA-B8, DR3 и DRw6 по сравнению со здоровыми людьми (табл. 32). При этом следует подчеркнуть, что антигены B8 и DR3 находятся между собой в сильном неравновесном сцеплении и первичная положительная ассоциация, по-видимому, принадлежит какому-либо одному из них, возможно, DR3, так как в этом локусе находятся гены иммунного ответа, а иммунологические механизмы бесспорно играют роль в патогенезе этого заболевания. Вполне вероятно, что возникновение и течение заболевания (активность процесса, хроническое течение) определяют разные антигены HLA. В частности, с хронической формой экзогенных аллергических альвеолитов, возможно, ассоциирован антиген HLA-DRw6 [Kusber M., 1985], а при острой форме поражения легких наблюдается повышенная частота антигенов HLA-B8 и DR3 [Sennekamp J. et al., 1978; Muers F. et al., 1982].

Развитие экзогенных аллергических альвеолитов обычно ассоциировано с повышенным уровнем иммуноглобулинов основных классов (за исключением IgE) в сыворотке крови больных [Roberts D. et al., 1973; Salvaggio V., Kagg R., 1979]. Более того, есть сведения, что концентрация отдельных субклассов иммуноглобулинов (например, IgG-1, IgG-3) у больных «легким фермера» значительно выше по сравнению со здоровыми лицами [Stokes T. et al., 1981].

А. Morrell и соавт. (1972) показали наличие корреляции между концентрацией четырех субклассов (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) иммуноглобулинов и Gm-аллотипами в сыворотке крови здоровых людей. Так, средняя концентрация IgG2 и IgG4 была выше в сыворотке носителей аллотипа IgG G2m(23). Высокая средняя концентрация IgG3 ассоциировалась с аллотипами Gm(3, 5, 13, 14). Таким образом, характеризуя изменение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови больных, надо четко представлять себе причину этих отклонений от нормы: или она генетически обусловлена, что должно подтверждаться наличием определенных генетических маркеров, или отклонения вызваны патофизиологическими причинами (например, угнетением функции антителообразующих клеток в результате развития заболевания, или, наоборот, усилением их функции).

V. Мооге и соавт. (1975), изучая маркеры иммуноглобулиновых аллотипов, не нашли связи между сывороточными аллотипами (Gm и Am) и развитием «болезни голубеводов». Более того, фенотипы Gm (a, g) не коррелировали с высоким уровнем сывороточных антител к антигенам птиц.

Имеется также небольшое количество работ, посвященных изучению распределения у больных экзогенными альвеолитами эритроцитарных антигенов групп крови.

Определенный интерес представляют исследования, посвященные изучению связи групп крови Р системы человека и развития «болезни голубеводов». Антитела против антигена Р₁ группы крови были найдены в сыворотке крови у 34% Р₂-положительных любителей голубей и только в 6% случаев у Р₂-положительных лиц контрольной группы, не связанных с голубеводством [Radermecker M. et al., 1975]. Активность сыворотки с антителами против антигена Р₁ снималась абсорбцией эритроцитами голубей, сывороткой крови птиц или их пометом. На основании полученных данных авторы предполагают, что в крови птиц и их помете присутствует антиген, родственный антигену Р₁ человека, и тяжелое состояние при экзогенном аллергическом альвеолите может вызываться (как один из возможных факторов) появлением антител IgM к антигену Р₁.

При этом, однако, следует отметить, что Р₁-подобная субстанция присутствует у многих грамотрицательных энтеробактерий [Roland F., 1973]. В более поздней работе M. Radermecker, M. Bruwier (1977) обследовали 268 голубеводов, 56 из которых имели фенотип Р₂ и только у 10 (18%) обнаруживались антитела анти-Р₁. Авторы показали, что за исключением образования антител анти-Р₁, результаты оценки сенсибилизации к антигенам голубей оказываются сопоставимыми у голубеводов с фенотипом Р₁ и Р₂. На основании своих исследований, авторы заключили, что фенотип Р₂ все-таки не предрасполагает к легочным заболеваниям.

D. Effert и соавт. (1976) полагают, что антигены голубей стимулируют формирование антител анти-Р₁. Эти антитела были найдены у 8 из 11 обследованных голубеводов, у которых определялась группа крови Р₂. В контрольной группе только у одного из 11 человек определялись подобные антитела ($p < 0,01$). В то же время титры антител анти-Р₁ не отличались у голубеводов с симптомами и без симптомов заболевания. Присутствие или отсутствие антител анти-Р₁ не коррелировало с иммунопре-

ципитацией сывороткой крови голубеводов необработанного экстракта голубиного помета. Авторы заключили, что антитела анти-Р₁ выступают как компонент иммунологического ответа голубеводов к птичьим антигенам, однако, вероятно, эти антитела не имеют отношения к патогенезу экзогенного аллергического альвеолита.

7.2. Профессиональные пневмокониозы

Первые данные, подтверждающие роль генетических факторов в восприимчивости к профессиональным легочным фиброзам, были получены при обследовании семей рабочих, работающих на вредных производствах. Многочисленные исследователи неоднократно указывали, что сибсы заболевших тем или иным фиброзом легких имеют значительно большую вероятность заболеть, особенно если они работают на том же производстве, по сравнению с остальными рабочими [MacMillan J., 1951; Donohue W. et al., 1959; Adelman A. et al., 1966]. Показательными в этом отношении являются исследования, проведенные на близнецах. Такие работы касаются как описания случаев заболевания близнецов в отдельных семьях, так и более обширных и систематизированных близнецовых исследований.

D. Charpin (1981a), например, описал развитие асбестоза у 2 монозиготных близнецов. D. Charpin и соавт. (1981b), обследовав 2 пары близнецов, у которых развился асбестоз, показали важность генетических факторов в детерминировании предрасположенности к заболеванию, причем, основываясь на результатах тканевого типирования пациентов по антигенам HLA, авторы указывают на определенную роль антигенов В7 и В27. При обследовании 814 рабочих, связанных с силикатным производством, было показано, что семейная чувствительность имеет решающее значение в развитии силикоза [Noweir M. et al., 1980]. Эти авторы установили, что рабочие, у которых болели родственники 2-й степени родства, были относительно более чувствительными к развитию силикоза. Более подверженными этому заболеванию были также рабочие с группами крови 0 или АВ. Н. А. Лукашевич (1973) обследовал 50 семей мужчин, больных пневмокониозами. Все больные работали на угольных шахтах Донбасса. При обследовании было выявлено 7 семей, в которых по несколько человек страдали пневмокониозами. На основании проведенных наблюдений автор сделал вывод, что в части

случаев имеется семейная восприимчивость к воздействию угольной пыли.

Семейные исследования и в первую очередь близнецовый метод должны помочь идентифицировать генетические факторы, ответственные за появление фиброза легких.

Существует предположение, что наличие определенного генетического фактора или гена «фиброза» (fibrotic gene) приводит к неспособности адекватного контроля иммунологических и воспалительных процессов, что способствует развитию легочной недостаточности [Bitterman P., Crystal R., 1980]. Возможно, что фиброз легких развивается в результате аутоиммунных процессов, когда происходит структурное изменение собственных поверхностных антигенов и в тканях легких появляются антигены с новыми характеристиками. У генетически предрасположенных индивидов соответствующий иммунный ответ на новые поверхностные антигены может вести к дальнейшему поражению ткани и развитию фиброза легких [Javaheri S. et al., 1980].

Таким образом, семейные исследования, с одной стороны, указывают на наличие генетических структур, ответственных за предрасположенность и развитие профессиональных фиброзов, а с другой — позволяют предположить, что одним из факторов, определяющих этот феномен, являются гены комплекса HLA. Возможно, к ним относятся генетические структуры, детерминирующие антигенные специфичности HLA-B7 и B27 [Charpin D. et al., 1981].

Был выполнен также целый ряд популяционных исследований по изучению ассоциации заболевания профессиональными фиброзами с генами комплекса HLA. Так, в результате обследования 27 больных силикозом и 900 здоровых доноров финской национальности было установлено, что у больных силикозом увеличена частота встречаемости антигена Aw19 (29,6%) по сравнению со здоровыми лицами (23,7%) [Koskinen H. et al., 1983]. У больных силикозом, как указывают эти авторы, также повышена частота встречаемости гаплотипа HLA-Aw19 B18 (соотношение наблюдаемая частота — ожидаемая частота равно 17,05; $p < 0,01$). Результаты исследования показали, что антиген Aw19 и гаплотип Aw19 B18, по крайней мере в финской популяции, ассоциируются с развитием силикоза.

При обследовании 75 французов, рабочих фарфорового производства, больных силикозом, 46 здоровых рабочих того же производства и 160 здоровых доноров, не связанных

с производством и обработкой фарфора (все обследованные типированы по 27 антигенным специфичностям — 12 — HLA-A и 15 — HLA-B), не было найдено статистически значимых ассоциаций заболевания силикозом со специфичностями HLA, однако была отмечена некоторая тенденция к увеличению частоты встречаемости у больных антигена В7 [Gualde N. et al., 1977].

В то же время G. Sluis-Cremer, G. Maier (1984) при обследовании белых — шахтеров золотоносных рудников Южной Африки — не выявили подобной закономерности. В данном исследовании было протипировано по 29 антигенам комплекса HLA (локусы А и В) 45 шахтеров, больных силикозом, 56 здоровых шахтеров, не страдающих данным заболеванием, и 279 здоровых доноров, не связанных с горнодобывающим и горнообогатительным производством. В этой работе было показано, что у рабочих, больных силикозом, уменьшена частота встречаемости антигена В40 по сравнению с другими обследованными группами.

Таким образом, разные исследователи представляют доказательства ассоциаций различных антигенов комплекса HLA с заболеванием силикозом. Вероятно, это связано с различной национальной принадлежностью обследованных лиц и спецификой производств, на которых работают больные.

Популяционные исследования ассоциации антигенов HLA и профессиональных фиброзов не ограничиваются только силикозом. Множество работ, например, посвящено асбестозу, причем результаты исследований также противоречивы. M. Vergnaud и соавт. (1983) при обследовании 57 рабочих, страдающих асбестозом, и 58 здоровых рабочих того же производства не обнаружили ассоциации заболевания с антигенами класса I (локусы HLA-A и HLA-B). В то же время авторы указывают на возможность ассоциации заболевания с антигенами класса II (в частности, локуса HLA-DR) и класса III (компоненты комплемента C2, C4).

J. Merchant и соавт. (1975) обнаружили увеличение частоты встречаемости антигена В27 у английских рабочих, больных асбестозом, по сравнению с контрольной популяцией. Частота этого антигена была особенно высока у больных, которые лишь недавно находятся в контакте с асбестом, но уже имеют рентгенологические проявления легочного заболевания (соответствующие показатели — 27, 18, 5%).

Н. Matey и соавт. (1976, 1977) обследовали 22 больных асбестозом и 112 здоровых лиц польской национальности. Все обследованные имели контакт с асбестом не менее 20 мес, диагноз асбестоза устанавливался на основании клинико-рентгенологических данных. Типирование проводили по 22 антигенам комплекса HLA (локусы A и B). Авторы установили, что антиген HLA-B27 чаще (27,27%) встречался у больных, чем у здоровых рабочих того же предприятия (9,82%; $RR=3,44$).

С. Evans и соавт. (1977) при типировании по антигенам HLA (по 8 специфичностям локуса HLA-A и 16 специфичностям локуса HLA-B) англичан, жителей Ливерпуля, больных асбестозом (37 человек), и здоровых рабочих (37 человек, подобранных по необходимым показателям: полу, возрасту, времени контакта с асбестом и т. д.) не обнаружили различий во встречаемости антигена B27. Вместе с тем антиген B5 чаще определялся у здоровых рабочих, чем у больных асбестозом (16,2 и 5,4% соответственно; $p=0,014$), что может говорить о роли этого антигена в резистентности к данному заболеванию. Антиген HLA-B12 ассоциировался с большей степенью фиброза.

С. Darke и соавт. (1979) провели обследование 230 работников одного и того же производства, 64 из которых не имели проявлений асбестоза и 166 с проявлениями этого заболевания (из них 78 человек с легочным фиброзом). Они обнаружили увеличение частоты встречаемости антигена B27 (в 2 раза, однако статистически эти различия недостоверны) у работников с рентгенологическими проявлениями асбестоза. Эти авторы не подтвердили данных о том, что антиген HLA-B27 чаще обнаруживается у больных, которые имеют рентгенологические проявления заболевания уже после короткого контакта с асбестом. Интересно, что встречаемость антигена HLA-B16 была ниже у больных асбестозом и здоровых лиц, имевших контакт с асбестом (1,3%, тогда как у здоровых доноров, не имевших контакт с асбестом, — 6,4%; $p=0,008$, но при коррекции на число тестируемых антигенов эта разница статистически недостоверна).

По данным М. Turner-Warwick (1977, 1979), нет существенных и важных ассоциаций между заболеванием асбестозом и генами комплекса HLA, как и различий по HLA между больными разными формами асбестоза, в частности между лицами, у которых легочный фиброз развился в результате длительного и недолговременного контак-

та с асбестом. М. Turner-Warwick (1977, 1979) также подчеркивает, что нет прямой связи между длительностью и дозой экспозиции и клинико-рентгенологическими проявлениями заболевания. Автор объясняет различия в результатах работ С. Darke и соавт. (1977), J. Merhant и соавт. (1975), А. Gregor и соавт. (1979) разным подбором контрольных групп.

М. Вагнер и соавт. (1983) провели сравнение распределения антигенов HLA среди более чем 400 больных различными формами асбестоза, 27 больных мезотелиомой, ранее болевших асбестозом, и около 900 здоровых лиц, взятых в качестве одного из контролей. Целью этой работы явилась попытка определить генетические факторы, влияющие на переход легочных фиброзов в мезотелиому, и выявление различий в распределении антигенов HLA среди групп больных с различными проявлениями асбестоза. Больные лица и соответствующие контрольные группы были обследованы в различных промышленных районах Англии (Плимут, Девенпорт, Ливерпуль, Бристоль, Экстер). Для иммуногенетических исследований использовали 240 высокоспецифичных антисывороток (к 14 специфичностям локуса HLA-A и 30 специфичностям локуса HLA-B). Всего сравнивалось между собой 16 различных групп. В результате проведенного исследования не было выявлено значительных различий в распределении антигенов HLA в сравниваемых группах. Авторы отметили небольшое увеличение частоты встречаемости антигена HLA-A11 и уменьшение HLA-Bw21 в объединенной группе больных мезотелиомой по сравнению со всеми больными асбестозом. У наиболее тяжелых больных мезотелиомой из Плимута по сравнению с другими группами больных асбестозом и здоровыми лицами было найдено значительное увеличение частоты антигенов HLA-A2 и HLA-B12 (эти антигены неравновесно сцеплены между собой, авторы считают первичным увеличение частоты встречаемости антигена HLA-A2). Также в этой группе больных была уменьшена частота встречаемости антигена HLA-B8. Однако при коррекции на число тестируемых антигенов эти различия оказались незначимыми. При сравнении частоты встречаемости антигенов HLA у больных с различными проявлениями асбестоза из Девенпорта была отмечена высокая встречаемость антигена HLA-B12 у рабочих с легочным фиброзом, не определяемым рентгенографически по сравнению с группой больных с плевральным обызвествлением. В этой группе больных также была уменьшена

частота встречаемости антигена HLA-B8 по сравнению с больными с рентгенологическим доказательством легочного фиброза и больными с плевральным обызвествлением. На основании изменений (хотя и не очень значительных) в распределении антигенов B8, A2 и B12 у больных мезотелиомой и больных асбестозом авторы делают заключение, что антигены системы HLA могут быть ассоциированы с различными проявлениями асбестоза.

А. Gregor и соавт. (1979) обследовали 172 человека, имевших контакт с асбестом, из которых у 92 были рентгенологические проявления асбестоза, а 80 были здоровы. Кроме того, было отобрано из этих групп по 77 сопоставимых по возрасту, полу и времени контакта с асбестом лиц, а также обследовано 174 не имевших контакта с асбестом здоровых доноров. В результате исследования была обнаружена тенденция к увеличению частоты встречаемости антигена B27 у больных асбестозом (11%, 5% у здоровых работников того же предприятия и 5,2% у здоровых доноров, не имевших контакта с асбестом). Эти различия авторы считают несущественными. С другой стороны, больные асбестозом, носители B27, имели в среднем значительно более короткий срок контакта с асбестом (13,5 года), чем не имевшие этого антигена (22,3 года), хотя рентгенологическая картина в обеих группах была сходная. Из всей группы типированных по HLA больных 57 рабочих в дальнейшем наблюдались по крайней мере 3 года. Из них у 17 рентгенологически было показано прогрессирование асбестоза, при этом было зафиксировано уменьшение частоты встречаемости антигена B5 (5,3%) по сравнению с больными, у которых не наблюдалось прогрессирование процесса (12,5%). Этот факт может, вероятно, говорить о том, что антиген B5 определяет некоторый протективный эффект к заболеванию асбестозом. Подобную мысль высказывали в своей работе и С. Evans и соавт. (1976).

М. Huuskonen и соавт. (1979) обследовали 64 больных асбестозом, 37 подобранных по возрасту, полу, времени контакта с асбестом работников того же производства, составивших первую контрольную группу и 900 здоровых доноров. Все обследованные были финской национальности. Была установлена высокая степень превалирования антигенов HLA-B18, B27 и Cw2 у здоровых лиц.

Эти данные можно объяснить, исходя из предположения, что на производстве асбеста продолжают работать преимущественно те лица, которые субъективно хорошо

переносят контакт с асбестом, что подтверждается данными М. Noweig и соавт. (1975, 1980), показавшими, что рабочие, у которых семьи имеют исторически сложившиеся традиции работы на каком-либо производстве, являются более резистентными к профессиональному заболеванию по сравнению с лицами, недавно работающими на этом производстве.

В результате обследования рабочих, болеющих асбестозом, было показано, что появление антинуклеарных антител (АНА) свидетельствует о повышенной восприимчивости к этой патологии [Turner-Warwick M., Parkes W., 1970; Turner-Warwick M., 1973], причем наличие АНА при легочной патологии коррелирует со степенью фиброза легких [Kang K. et al., 1973]. Под влиянием этих исследований был предпринят поиск доказательств наследственной предрасположенности к продукции АНА у больных асбестозом пациентов [Matej H. et al., 1978]. Для этого изучены результаты HLA-типирования 145 рабочих, больных асбестозом. Было выявлено 47 АНА-положительных и 98 АНА-отрицательных пациентов. У АНА-положительных лиц чаще встречался антиген HLA-B8 и реже HLA-A10 по сравнению с АНА-отрицательными индивидами. Относительный риск при положительной ассоциации равен 2,77. Результаты исследования свидетельствуют о том, что выработка АНА при асбестозе может зависеть от наследственной предрасположенности, маркером которой является антиген HLA-B8. Этот антиген, как известно, обнаруживается с повышенной частотой при заболеваниях предположительно аутоиммунного характера [Grumet F., 1983]. Однако предположение о его роли в патогенезе асбестоза не согласуется с отсутствием ассоциации данного антигена с заболеванием, даже при его особо злокачественном течении.

Одним из профессиональных легочных заболеваний, которым страдают шахтеры и рабочие горнообогатительных предприятий, является антракоз. То, что при этом заболевании определенную роль, по крайней мере в части случаев, играют генетические факторы, было показано семейными исследованиями [Лукашевич Н., Рейдерман М., 1973]. Также целым рядом исследователей была выявлена положительная ассоциация этого заболевания с антигенами системы HLA.

Р. Мајог и соавт. (1975) провели типирование 3 групп лиц со сходной динамикой контакта с угольной пылью: без клинических проявлений заболевания, с легкой фор-

мой и с тяжелой, осложненной формой заболевания. Все обследованные являлись белыми американцами, жителями штата Пенсильвания. Было обнаружено значительное уменьшение встречаемости антигена HLA-B18 при тяжелой форме болезни (при легкой форме и у здоровых лиц частота этого антигена была одинаковой).

В другой работе этих же авторов [Heise E. et al., 1977] приведены результаты типирования 277 шахтеров из Пенсильвании и Западной Вирджинии. В этой работе была подтверждена ассоциация антигена B18 с резистентностью к развитию прогрессирующего легочного фиброза при этом заболевании, а антигена A1 — с устойчивостью как к неосложненной, так и осложненной форме. Наличие ассоциации устойчивости к этому заболеванию с HLA-A1 было подтверждено в более поздней работе; частота этого антигена 21,6% у больных, 31,3% у рабочих, имевших контакт с углем и не заболевших ($p=0,045$) и 32% у доноров, не контактировавших с углем ($p=0,006$) [Heise E. et al., 1979].

М. Wagner и С. Darke (1979) провели HLA-типирование 267 шахтеров (англичан), больных пневмокониозом, из которых 96 страдали простой его формой, 115 — прогрессирующим массивным фиброзом и 56 — синдромом Каплана (пневмокониоз в сочетании с артритом и ревматоидными узелками в легких), 134 шахтера без патологических изменений в легких и 250 доноров. В этой работе не были подтверждены данные Е. Heise и соавт. (1977) об ассоциации антигенов HLA-A1 и B18 с резистентностью к пневмокониозу. Однако у больных (всей группы) была несколько снижена частота Bw21 (1,1%, при отсутствии патологии — 8,2%; $p<0,032$). Частота B17 была ниже при простой форме (2,1%), чем при других (9,9%; $p<0,05$). Частота Bw22 была выше в группе здоровых доноров (8%), чем при простой форме заболевания (1%; $p=0,0116$). Частота антигена HLA-A1 была увеличена при прогрессирующем фиброзе по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Частота антигенов HLA-A1 и B8 была увеличена у тех больных с синдромом Каплана, у которых в крови не определялся ревматоидный фактор, по сравнению с больными этим синдромом, но с ревматоидным фактором (57,9 и 19,4% соответственно; $p<0,02$). Антиген HLA-Bw45 обнаруживался в 10,7% случаев у больных синдромом Каплана, а у здоровых шахтеров — в 4,5% случаев. Этот же антиген встречался у 16,1% больных с синдромом Каплана с ревматоидным фактором в

крови (0% с синдромом Каплана без ревматоидного фактора). При прогрессирующем фиброзе антиген Bw45 встречался у 4,4% больных, а при простой форме фиброза — в 3,1% случаев.

В более поздней работе этих авторов [Darke C. et al., 1983] сообщены результаты типирования по антигенам HLA-79 больных синдромом Каплана, имевших контакт с угольной пылью. Антиген HLA-Bw45 обнаруживался только у больных с наличием ревматоидного фактора в крови, и у этой группы больных он определялся чаще, чем в контрольной популяции здоровых доноров (не рабочих угольных предприятий — 316 человек) — 13,6 и 1,0% соответственно. У больных синдромом Каплана без ревматоидного фактора обнаружено увеличение частоты антигенов HLA-A1 и B8 (58,6 и 51,7% соответственно) по сравнению с группой с ревматоидным фактором (29,6 и 25,0% соответственно). 49 больных были типированы по антигенам локуса HLA-DR и Bf-аллотипам. Частота антигена HLA-DR4 была увеличена у больных с ревматоидным фактором и ревматоидным артритом (55% по сравнению с 25,8% у здоровых доноров и 37,3% у здоровых шахтеров). Однако все различия были статистически недостоверны (при $p_{\text{cor.}}$). Также не было обнаружено каких-либо различий в сравниваемых группах по аллотипам Bf. С нашей точки зрения, особый интерес заслуживают данные об увеличении частоты встречаемости определенных антигенов HLA у больных синдромом Каплана, в первую очередь тех, у которых в крови обнаруживался ревматоидный фактор.

В работе C. Souter и соавт. (1983) не было показано значимых различий в распределении антигенов HLA при выборе жестких статистических критериев между группой (100 человек) шахтеров с пневмокониозом и здоровыми донорами, не связанными с производством (200 человек), все обследованные были англичане.

Таким образом, подводя итог работам по изучению ассоциаций антигенов HLA с профессиональными фиброзами, можно сказать, что однозначной интерпретации полученным результатам дать нельзя (табл. 33). К наиболее частым положительным ассоциациям с заболеваниями профессиональными фиброзами можно отнести ассоциацию с антигеном B27 (хотя часто эта ассоциация бывает недостоверной), B8, B12, A1 и Aw19. Интересен факт положительной ассоциации заболевания антракозом с антигеном HLA-DR4. Антигены B27 и DR4 находятся между

собой в сильном неравновесном сцеплении. Учитывая предположительно аутоиммунную природу заболеваний и то, что в локусе DR находятся гены иммунного ответа, вполне вероятно, что связь с антигеном DR4 является первичной, а с антигеном B27 — вторичной и поэтому ассоциации с B27 часто бывают статистически незначимыми. На возможную роль антигенов DR в патогенезе профессиональных фиброзов указывали и M. Vergnaud и соавт. (1983). Можно отметить также, что G. Hillerdal и J. Safvenberg (1983) и K. Horslev-Petersen и P. Helin (1984) констатировали, что такому аутоиммунному заболеванию, как анкилозирующий спондилит, часто сопутствуют легочные заболевания различной этиологии. При профессиональных фиброзах почти всегда присутствует так называемый аутоиммунный компонент, т. е. различные виды иммунных реакций против собственных тканей [Evans C., Evans J., 1975], в результате чего происходит поражение не только легких, но и других тканей и органов заболевшего.

Некоторыми исследованиями [Parkes W. et al., 1965; Turner-Warwick M., Parkes W., 1970] показано присутствие у значительного числа больных асбестозом (легочный фиброз) так называемого ревматоидного фактора, определяемого серологически. Обычно присутствие ревматоидного фактора в высоких титрах сопровождается и наличием значительных фиброзных изменений в легких [Tomasì T. et al., 1962]. Имеются сведения о том, что наличие ревматоидного фактора может быть генетически детерминировано. Наличие антинуклеарных антител в сыворотке крови больных пневмокониозами также является проявлением аутоиммунных процессов [Kang K. et al., 1973; Turner-Warwick M., 1973]. Поэтому вероятней всего найденные ассоциации с антигенами B27 в какой-то мере обуславливают именно аутоиммунные процессы, происходящие в макроорганизме, т. е. антиген B27 определяет предрасположенность к многим заболеваниям аутоиммунной природы.

В результате проведенных исследований были обнаружены антигены, с которыми ассоциируется резистентность к заболеваниям профессиональными фиброзами: антигены B5 и B18. Причем с антигеном B5 ассоциируется резистентность к асбестозам, а с антигеном B18 — к антракозам и силикозам.

Помимо изучения связи восприимчивости к профессиональным заболеваниям с антигенами комплекса HLA при

Антигены HLA и профессиональные заболевания (фиброзы)

Заболевание	Число обследованных	Антигены, определяющие чувствительность	p, RR
Антракоз	—		
	358 шахтеров		
	277 шахтеров		
	267 больных	A1	p<0,05
	387 здоровых	B8	Недостаточно
	100 больных	A28	Недостаточно
	200 здоровых		
	79 больных	A1, B8	Недостаточно
Асбестоз	384 здоровых	DR4	Недостаточно
	—	B27	
	22 больных	B27	RR=3,44
	112 здоровых		
	37 больных	B12	
	37 здоровых		
Асбестоз	116 больных	B27	Недостаточно
	64 здоровых		
	92 больных	B27	p<0,05
	80 здоровых		
	400 больных	B12	RR=2,4
	300 здоровых		
Силикоз	75 больных	B7	
	206 здоровых		
	64 больных		
	937 здоровых		
	27 больных	Aw19	p=0,02
	900 здоровых	Aw19	
	45 больных	B8	
	335 здоровых		

Таблица 33

Антигены, определяющие резистентность	p	Автор, год публикации
B18		P. Major и соавт. (1975)
A1	p=0,006	E. Heise и соавт. (1977)
A1, B8		E. Heise и соавт. (1979)
B17	p<0,05	M. Wagner и соавт. (1979)
Bw22	p=0,0116	
A11	Недостаточно	C. Soutar и соавт. (1983)
B18		C. Darke и соавт. (1983)
		J. Merchant и соавт. (1975)
		H. Matej и соавт. (1976)
B5	p=0,014	C. Evans и соавт. (1977)
B16	p=0,008	C. Darke и соавт. (1979)
B5		A. Gregor и соавт. (1979)
B8		M. Wagner и соавт. (1983)
B8		N. Gualde и соавт. (1977)
B27		M. Huuskonen и соавт. (1979)
B18 Cw2 Aw/9		H. Koskinen и соавт. (1983)
B40		G. Sluis-Gremer, G. Maier (1984)

этой патологии исследовались и некоторые другие маркеры. М. Ментнош и соавт. (1980) при исследовании 354 сывороток крови шахтеров в Северной Вирджинии не обнаружили у них разницы в распределении аллотипов Gm по сравнению со здоровыми донорами.

Были сделаны также попытки определить связь между восприимчивостью к профессиональным фиброзам и группами крови. Повышенная частота силикоза отмечена у носителей группы крови I(0), ниже она была у носителей группы крови II(A) и наименьшей у лиц с группами крови III(B) и IV(AB). У больных силикозом в 66,7% случаев определялась группа крови (0), в 24,2% — (A) и в 3,0 и 6,1% случаев носителями оказались лица с группами крови (B) и (AB) [Eptaга A. et al., 1977] (в большинстве своем больные работали в асбестоцементной промышленности или на железодобывающих шахтах). М. Noweig и соавт. (1980) показали в своей работе, что более подверженными силикозу были рабочие с группами крови I(0) и IV(AB). По мнению авторов, различия с предыдущим исследованием могут объясняться как условиями работы (производства), так и особенностями обследованных популяций (возраст, место жительства и т. д.). Е. Heise и соавт. (1979) при обследовании 358 шахтеров в Пенсильвании и Северной Вирджинии не обнаружили различий в соотношении групп крови AB0, Rh и MN между больными пневмокониозом и здоровым контролем. Поскольку однозначного ответа не было найдено, вопрос о роли групп крови в восприимчивости к фиброзам остается открытым и, возможно, требует дальнейших более тщательных исследований.

Большое значение в восприимчивости к хроническим обструктивным заболеваниям легких придается носительству определенных фенотипов α_1 -антитрипсина, являющимся основным компонентом α_1 -глобулина сыворотки крови человека. Многочисленными работами показана отрицательная роль некоторых редких аллелей Pi-системы в развитии пневмоний, бронхитов и т. д. [Гембицкая Т. Е., 1983; Сильвестров В. П., Караулов А. В., 1984; Cohen B., 1980; Enders P., 1980; Cockcroft D. et al., 1981; Sponle B. et al., 1983; Beckman G. et al., 1984]. Кроме того, показано, что разные аллели P₁-системы определяют разный уровень α_1 -антитрипсина в сыворотке крови пациентов [Talamo R. et al., 1973; Cox D., 1975; Lieberman J. et al., 1976; Fidalgo I. et al., 1980].

В отношении фиброзов подобные исследования немно-

гочисленны. J. Boyd и соавт. (1984) определяли концентрацию α_1 -антитрипсина у 3 групп шахтеров: с существенными нарушениями легочной функции, со средним уровнем нарушения и отсутствием нарушений легочной функции. Результаты исследования не показали, что низкий уровень легочной функции ассоциируется с дефицитом α_1 -антитрипсина. Эти данные могут косвенно говорить о том, что фенотипические варианты α_1 -антитрипсина не играют важной роли в развитии фиброзов легких в отличие от хронических обструктивных заболеваний легких.

Таким образом, как семейные, так и иммуногенетические исследования дают основания предполагать, что наследственные механизмы играют некоторую роль в патогенезе многих фиброзов и экзогенных аллергических альвеолитов. Хотя при этой патологии были изучены ассоциации с различными маркерами (лейкоцитов, эритроцитов, белков сыворотки), существенные результаты получены только при изучении ассоциации этих заболеваний с антигенами HLA. При этом следует отметить, что ассоциации при экзогенных аллергических альвеолитах определяются не с теми же антигенами, что при профессиональных легочных фиброзах, что может свидетельствовать о разной природе этих заболеваний. Действительно, при экзогенных аллергических альвеолитах, вероятно, ведущим патогенетическим механизмом является иммунный ответ на внешний агент, а при профессиональных фиброзах — аутоиммунный процесс.

7.3. Идиопатические фиброзирующие альвеолиты

В эту группу относят ряд заболеваний, которые имеют сходную клиническую симптоматику и представляют собой последовательно развивающиеся альвеолит, гранулему и легочный фиброз. Вполне вероятно, что эти заболевания не являются «идиопатическими», а просто в каждом отдельном случае этиологический агент, вызвавший первоначально развитие альвеолита, установить не удалось. В эту же группу можно отнести синдромы, которые имеют достаточно определенную клиническую характеристику (синдром Гудпасчера и гранулематоз Вегенера).

При изучении патогенеза всех этих заболеваний важное место занимают семейные исследования. Они показали, что в развитии идиопатических легочных фиброзов и альвеолитов, синдрома Гудпасчера и гранулематоза Вегенера определенную роль играют генетические факторы,

передающиеся по наследству и являющиеся доминантными [Scadding J., 1974].

В 1950 г. J. Peabody и соавт. описали легочный фиброз у 2 монозиготных сестер, в результате которого одна больная скончалась от легочной недостаточности. E. Hughes (1964) также приводит описание 3 случаев диффузного интерстициального легочного фиброза в одной семье, где болели мать и 2 дочери. Особый интерес, с точки зрения роли наследственности при этом заболевании, представляет семья, в трех поколениях которой имелись проявления идиопатического легочного фиброза [Bonpani P. et al., 1965]. В описанной авторами семье у 8 человек был доказанный (клинически, рентгенологически и гистологически) и у 3 предполагаемый идиопатический легочный фиброз, причем 2 больных были монозиготными близнецами. По мнению авторов, пример этой семьи доказывает, что идиопатический легочный фиброз является генетически детерминированным заболеванием. Предрасположенность к нему может передаваться аутосомным доминантным геном [Bonpani P. et al., 1965]. Пример семьи, в которой также имеются проявления идиопатического легочного фиброза в трех поколениях, представили в своей работе N. Solliday и соавт. (1973). В описанной ими семье 5 человек, включая братьев-близнецов, страдали этим заболеванием. Причем у последних симптомы болезни проявились почти одновременно в 20-летнем возрасте.

A. Adelman и соавт. (1966) привели пример 6 случаев семейной легочной фиброзно-кистозной дисплазии, включая 5 sibсов и их отца. Клинические симптомы и рентгенологические особенности были одинаковыми у всех 6 пациентов. Иммунологический анализ, проведенный у 3 пациентов, 2 здоровых sibсов и их 16 детей установил повышенное содержание иммуноглобулинов у всех обследованных. Авторы считают этот факт свидетельством наследования отклонения в иммунном ответе в исследуемой семье.

Также были описаны случаи заболевания нескольких членов семьи фиброзирующим альвеолитом и ревматоидным артритом. R. Hilton и D. Pitkeathly (1974) привели пример семьи, в которой отец и двое детей болели ревматоидным артритом и фиброзирующим альвеолитом, а еще 4 ребенка болели только фиброзирующим альвеолитом. Ранее H. Coltorti и соавт. (1967) представили описание двух сестер-близнецов с симптомами фиброзирующего альвеолита.

R. Davies, E. Tuddenham (1976) обследовали семью, в которой у 4 сибсов был альбинизм, у 3 из них была дефектна функция тромбоцитов. Из них у 2 диагностировался криптогенный фиброзирующий альвеолит, а у третьей определялись нарушения функции легких. Четвертый сибс умер до обследования с диагнозом криптогенного фиброзирующего альвеолита. У 3 других членов семьи функция тромбоцитов была нормальной и они не болели идиопатическим фиброзом, хотя один имел профессиональное легочное заболевание. Авторы считают, что, вероятно, есть ассоциация между дефектной функцией тромбоцитов и криптогенным фиброзирующим альвеолитом.

Было также описано семейное заболевание фиброзирующим альвеолитом, которое проявилось у женщины во время беременности, после этого те же клинические симптомы были обнаружены у брата больной. Их бабушка по матери умерла в возрасте 55 лет от идиопатического легочного фиброза [Prichard M., Musk A., 1984].

Имеется ряд работ, посвященных описанию синдрома Гудпасчера у близких родственников в различных семьях. Например, V. Gossain и соавт. (1972) наблюдали этот синдром у 2 братьев, а A. D'Arice и соавт. (1978) приводят пример заболевания у 2 сестер-близнецов в возрасте 18 лет. На основании того факта, что заболевание поражает близких родственников, авторы вышеописанных работ предполагают наличие генетических факторов, влияющих на развитие этой болезни.

Возможно, что одни и те же генетические дефекты приводят не только к развитию синдрома Гудпасчера, но и к некоторым другим заболеваниям. L. Loftus и соавт. (1964) описали семью с отягощенной наследственностью. Пробандом была 19-летняя женщина с диагнозом синдрома Гудпасчера, ее бабушка умерла в возрасте 60 лет от болезни Брайта. Тетя также умерла от болезни Брайта в возрасте 12 лет. У пациентки имелось, кроме того, 3 брата (1 старше и 2 младше ее) и у всех была альбуминурия средней степени, но во всех других отношениях братья являлись полностью здоровыми.

H. Simonsen и соавт. (1982) диагностировали синдром Гудпасчера у монозиготных сестер-близнецов в возрасте 12 лет. В результате типирования по антигенам комплекса HLA был установлен их генотип: HLA-A2,31, B40,45, Cw3,6, DR4,7.

Поскольку считается, что в патогенезе синдрома Гудпасчера основную роль играют аутоиммунные механизмы,

вполне можно предположить, что существенное значение в развитии этого заболевания имеет носительство определенных антигенов комплекса HLA, в котором располагаются гены иммунного ответа, в частности, антигенов локуса HLA—DR. Наиболее существенным доказательством участия системы HLA в восприимчивости к синдрому Гудпасчера, по мнению A. D'Apice и соавт. (1978), явилось бы наличие заболевания у сибсов (не только близнецов) с идентичным HLA-генотипом.

Определенную роль антигены HLA играют (как показывают семейные исследования) и при заболевании идиопатическим легочным фиброзом.

При типировании по антигенам HLA монозиготных близнецов, больных идиопатическим легочным фиброзом, было установлено, что они имели генотип: HLA-A2, 31, B7, B40 [Javahiri S. et al., 1980]. P. Buttermann и R. Crystal (1980), анализируя работу предыдущих авторов, пришли к заключению, что, вероятно, «фиброзирующий» ген, ответственный за проявление болезни, ассоциирован с антигеном Aw31. В то же время авторы считают, что антиген B7 не играет какой-либо роли в развитии идиопатического легочного фиброза (хотя во многих популяционных исследованиях была показана положительная связь этого антигена с заболеванием). К этому выводу P. Buttermann и R. Crystal (1980) пришли на основании того, что хотя антиген B7 определяется почти у всех близких родственников больных близнецов (включая их мать и детей), но никто из них не наблюдался у врачей по поводу идиопатического легочного фиброза.

Генетическая предрасположенность к идиопатическому фиброзирующему альвеолиту, протекающему по типу синдрома Хаммена — Рича также показана семейными исследованиями [Swaye P. et al., 1969]. Этими авторами описана семья, в трех поколениях которой у 7 человек определялся гистологически подтвержденный синдром Хаммена — Рича.

Таким образом, семейные исследования показали, что предрасположенность к идиопатическим легочным альвеолитам и фиброзам может передаваться по наследству от родителей к детям, а также, что признаки, определяющие эту предрасположенность, являются доминантными. Как показывают данные ряда исследователей, некоторые из этих доминантных генов возможно находятся в комплексе HLA или тесно с ним сцеплены. Ответить на вопрос, играют ли гены комплекса HLA роль в восприимчивости

к развитию описываемой легочной патологии могут также популяционные исследования.

С. Evans (1975, 1976) провел HLA-типирование 20 больных фиброзирующим альвеолитом (англичан), у которых диагноз был установлен на основании клиничко-рентгенологического обследования, функциональных проб и в части случаев подтвержден при биопсии. Было установлено, что у больных в 12 раз увеличена встречаемость HLA-B12 (80% у больных и 30% в контрольной группе; $p < 0,001$).

По данным J. Fulmer и соавт. [Crystal R. et al., 1976; Fulmer J. et al., 1977, 1978] (обследовавших 25 больных и 251 человека контрольной группы белых американцев по 36 антигенам локусов А и В), у больных идиопатическим легочным фиброзом увеличена встречаемость антигенов HLA-A29 (14,5—5,6% в контроле), A32 (16—7,6% в контроле), В7 (32—14,7% в контроле), В8 (32—21,5% в контроле), В12 (40—26,3% в контроле) и В27 (12—6,4% в контроле). Однако различия во всех случаях не были статистически достоверными. Поскольку значимых ассоциаций с антигенами локусов HLA-A и В обнаружено не было, авторы предполагают, что если такая ассоциация существует, то скорее всего с локусами С или DR.

С. Strimlan и соавт. (1977) обследовали 32 больных фиброзирующим альвеолитом белых американцев, у которых диагноз был подтвержден биопсией, и не обнаружили статистически достоверных различий при типировании по 24 антигенам локусов А и В. Была лишь определена статистически недостоверная тенденция к увеличению частоты встречаемости антигена В15.

С. Turton и соавт. (1978) приводят результаты типирования 50 больных англичан (по 14 HLA-A-, 17 HLA-B- и 5 HLA-C-специфичностям), страдающих идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (диагноз ставили на основании клиничко-рентгенологических данных и у 27 человек он был подтвержден легочной биопсией, те лица, у которых имел место контакт с экзогенными факторами, способными индуцировать альвеолит, из разработки исключены) и 167 здоровых лиц той же национальности. У больных была увеличена встречаемость антигена HLA-B8 (42%, в контроле 20,4%; $p < 0,002$), но при $p_{\text{кор.}}$ разница была статистически недостоверной). Вместе с тем частота этого антигена была статистически достоверно (даже при $p_{\text{кор.}}$) выше у женщин и у лиц, заболевших в возрасте до 50 лет.

Е. Varpela и соавт. (1979) протипировали 38 больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом и 900 здоровых лиц финской национальности по 32 антигенам локусов ABC в микролимфоцитотоксическом тесте и по 4 антигенам D-локуса в смешанной культуре лимфоцитов. Они установили, что у больных увеличена частота встречаемости HLA-B15 (44,7 против 20,1% в контроле; $p=0,00027$, $RR=3,2$) и Dw6 (51,9%, в контроле 18,3%; $p<0,01$, $RR=3,5$) и уменьшена Dw3 (7,4%, в контроле 24,7%; $RR=0,2$).

D. Libby и соавт. (1983) провели HLA-типирование 20 больных идиопатическим легочным фиброзом и 200 здоровых лиц (белых американцев). Было обнаружено увеличение частоты встречаемости антигена DR2 (65% у больных, 26% у здоровых, $p_{\text{cor.}}=0,005$, относительный риск 5,3). Также было обнаружено увеличение (правда, незначительное) встречаемости антигенов HLA-B7 и A3, которые, как известно, находятся в неравновесном сцеплении с DR2.

Работ по обнаружению ассоциаций антигенов комплекса HLA с такими заболеваниями легких, как гранулематоз Вегенера и синдром Гудпасчера, немного, однако получены достаточно однородные результаты, которые дают указание на роль генетически контролируемых механизмов при этой патологии.

P. Katz и соавт. (1979) нашли разницу в распределении антигенов HLA у больных гранулематозом Вегенера и здоровых лиц. При обследовании 31 больного пациента и 418 здоровых белых американцев (типирование проводили по 51 антигену HLA локусов A и B) было установлено, что у больных статистически достоверно ($p<0,01$) увеличена частота встречаемости антигена B8 (38,7%) по сравнению с контрольной группой (18,9%). Помимо увеличения частоты встречаемости антигена HLA-B8 у больных гранулематозом Вегенера, имеются сведения о том, что у таких пациентов также чаще встречается антиген B7 (50 против 25% в контрольной группе) [Weigel A. et al., 1981]. Причем или один из этих антигенов, или их комбинация были выявлены у 11 из 14 (79%) обследованных больных. Попытки обнаружить различия у больных гранулематозом Вегенера, имевших и не имевших в генотипе антиген B8, в клиническом течении заболевания, характере поражений в организме, реакции на терапию не дали положительных результатов.

Дальнейшие исследования подтвердили эти результа-

ты и показали, что гранулематоз Вегенера ассоциируется также с антигеном HLA-DR2 [Elkon K. et al., 1983]. При типировании 17 пациентов с гранулематозом Вегенера было установлено, что у больных в 65% случаев встречается антиген DR2, тогда как в контрольной здоровой популяции (153 человека) этот антиген встречался в 21% случаев ($p < 0,008$). Антиген В7 и DR2 по отдельности или совместно встречались значительно чаще у больных по сравнению с контролем ($\chi^2 = 7,7$; $p < 0,01$). Авторы также показали, что у 47% пациентов с гранулематозом Вегенера определяется антиген HLA-B8 по сравнению с 22% в контроле. Эти различия были статистически значимыми ($\chi^2 = 3,826$; $p < 0,05$).

A. Rees и соавт. (1978) при типировании по антигенам HLA 17 больных синдромом Гудпасчера у 15 из них (88%) обнаружили присутствие антигена DR2, тогда как при обследовании здоровых лиц контрольной группы (100 человек) антиген DR2 встречался в 32% случаев ($p = 0,000016$; $p_{\text{cor.}} = 0,004$; $RR = 15,9$).

В другом исследовании [Perl S. et al., 1981] у 7 больных синдромом Гудпасчера из 8 обследованных (87,5%) также был обнаружен антиген DR2 (в контрольной группе из 225 здоровых доноров — 25%). Интересно отметить, что больной, у которого не оказалось антигена DR2, имел атипичные поражения почек.

Можно отметить, что типирование по антигенам HLA, с одной стороны, является методом (разумеется косвенным) дифференциальной диагностики ряда заболеваний, в частности аутоиммунной природы, а с другой, наоборот, помогает объединить в определенные группы различные заболевания с общими чертами этиологии и патогенеза [Farid N. et al., 1981; van Eden W. et al., 1981]. Так, результаты типирования по антигенам HLA позволяют, по мнению К. Elkon и соавт. (1981), говорить о сходной картине патогенеза таких заболеваний, как гранулематоз Вегенера и васкулит Шура — Штрауса. В этой работе авторы разделили 24 пациентов с системным васкулитом на 3 группы: 1-я — больные гранулематозом Вегенера (10 человек); 2-я — васкулитом Шура — Штрауса (6 человек) и 3-я группа — больные подострым полиартритом (8 человек). Было обнаружено, что у 1-й группы больных статистически достоверно увеличена частота встречаемости антигенов HLA-A1 ($p < 0,05$), В8 ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. При объединении 1-й и 2-й групп вместе эти различия еще более усиливались. В 1-й группе

Антигены HLA у больных идиопатическими легочными альвеолами

Число обследованных	Национальность	Антигены, с которыми выявлена положительная ассоциация	p и RR
20 больных	Англичане	B12	$p < 0,001$
25 больных	Белые американцы	A29 A32	Недостаточно
251 здоровый	Белые американцы	B7 B8 B12 B27	» » » »
32 больных	Белые американцы	B15	»
27 больных	Англичане	B8	$p < 0,02$
167 здоровых			
38 больных	Финны	B15	$p = 0,00027$ $RR = 3,2$
500 здоровых		DRw6 DR3	$p < 0,01$ $RR = 3,5$ Отрицательная ассоциация $RR = 0,2$
20 больных	Белые американцы	B7, A3,	Недостаточно
200 здоровых		DR2	$p_{соч.} = 0,005$ $RR = 5,3$

также была резко увеличена частота антигена HLA-DR2 ($p < 0,01$), как и при объединении 1-й и 2-й групп вместе ($p < 0,001$). В 3-й группе отклонений в распределении антигенов HLA по сравнению с контрольной группой обнаружено не было. К. Elkon и соавт. предположили, что, поскольку антигены B8 и DR2 наследуются независимо, чувствительность к заболеванию и/или экспрессии болезни, вероятно, контролируется несколькими генами иммунного ответа.

Подводя краткий итог исследования по изучению ассоциаций антигенов HLA с заболеваниями идиопатическими легочными альвеолитами, гранулематозом Вегенера и синдромом Гудпасчера, можно обратить внимание на несколько, на наш взгляд, наиболее достоверных ассоциа-

Таблица 34

тами

Автор, год публикации	
C. Evans, J. Evans (1975, 1976)	
R. Crysral и соавт. (1976)	
J. Fulmer и соавт. (1977, 1978)	
C. Strimlan и соавт. (1977)	
C. Turton и соавт. (1978)	
E. Varpela и соавт. (1979)	
D. Libby и соавт. (1983)	

ций. Это ассоциации с антигенами R12, Dr2 при идиопатических легочных альвеолитах (табл. 34), B7 и DR2 при гранулематозе Вегенера и синдроме Гудпасчера (табл. 35). Следует учитывать, что антигены B7 и DR2 находятся в неравновесном сцеплении, поэтому повышение частоты встречаемости одного из них ведет к преобладанию у больных и другого антигена. В то же время ассоциация всех перечисленных заболеваний с антигеном DR2, возможно, позволяет говорить о сходстве иммунопатологических нарушений при этих заболеваниях. Это положение определяется тем, что в комплексе HLA человека находятся гены иммунного ответа (Iг-гены).

Выявление ассоциаций антигенов HLA с различного рода фиброзами легких, на наш взгляд, позволяет получить дополнительные данные, указывающие на возможность выделения нескольких видов (форм) легочных фиброзов:

1) легочные фиброзы промышленных рабочих, развивающиеся в результате контакта с неорганическими соединениями; 2) экзогенные аллергические альвеолиты, развивающиеся также в результате контакта с агентами (аллергенами) органического происхождения; 3) идиопатические фиброзирующие альвеолиты неясной этиологии и различного рода синдромы с легочными поражениями типа альвеолита и фиброза.

С другой стороны, все эти заболевания можно рассматривать как болезни со сходным патогенезом, в основе которых лежит изначальная генетически обусловленная предрасположенность к развитию нарушений иммунитета и преимущественно продуктивного воспаления с последовательным переходом альвеолита в гранулему. В после-

Антигены HLA у больных гранулематозом Вегенера и синдромом Гуд

Заболевание	Число обследованных	Национальность
Гранулематоз Вегенера	24 больных	Белые американцы
	31 больной	Белые американцы
	418 здоровых	
	14 больных	Немцы
	10 больных	
	153 здоровых	
	17 больных	
	113 здоровых	
Синдром Гудпасчера	153 здоровых	
	17 больных	Англичане
	100 здоровых	
	8 больных	Англичане
	225 больных	

дующем при благоприятной ситуации, а возможно, и в связи с генетическими факторами наступает рассасывание гранул, а при другом типе течения патологического процесса развивается фиброз.

В связи с вышесказанным, можно отметить, что наиболее характерными антигенами HLA для всех легочных фиброзов, с которыми связь установлена наиболее достоверно, являются антигены В8 и В12. Эти ассоциации, хотя и выявляются не во всех случаях, установлены для всех легочных фиброзов (которые рассмотрены в этой главе). С другой стороны, для каждой группы легочных фиброзов можно выделить свой антиген системы HLA, наиболее часто и достоверно ассоциированный с каким-либо конкретным заболеванием.

Для профессиональных фиброзов — это антиген HLA-DR4, при экзогенных аллергических альвеолитах наиболее часто встречаются антигены HLA-DR3 и DRw6, а с группой идиопатических легочных фиброзов, синдромом Гуд-

Таблица 35

пасчера

Антигены, с которыми выявлена положительная ассоциация	p и RR	Автор, год публикации
Нет ассоциации		C. Strimlan и соавт. (1978)
B7	$p < 0,01$	P. Katz (1979)
B8		A. Beigel и соавт. (1981)
B7		
A1	$p < 0,05$	K. Elkon и соавт. (1981)
B8	$p > 0,05$	
DR2	$p < 0,01$	
DR2	$p < 0,008$	K. Elkon и соавт. (1983)
B7	$p < 0,01$	
B8	Недостаточно	
DR2	$p = 0,000016$ $p_{cor.} = 0,004$ $RR = 15,9$	A. Rees и соавт. (1978)
DR2	Достаточно	S. Perl и соавт. (1981)

пасчера, гранулематозом Вегенера ассоциируется антиген DR2. Следует отметить, что все эти ассоциации найдены для антигенов локуса HLA-DR, детерминирующего функции Ig-генов. Разница в аллелях локуса DR при различных заболеваниях, вероятно, определяет особенности нарушений иммунологической реактивности, характерные для каждого вида фиброзов. Таким образом, типирование по антигенам комплекса HLA (особенно DR) способствует более глубокому пониманию патогенеза и даже может помочь в постановке более точного диагноза в затруднительных случаях и объективно назначить курс лечения.

Остальные исследования ассоциаций легочных фиброзов и фиброзирующих альвеолитов с некоторыми маркерами (помимо антигенов HLA) дали очень неоднозначные результаты. Кроме того, такие работы крайне немногочисленны и их явно недостаточно для того, чтобы на их основе делать какие-либо выводы.

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Хронические неспецифические заболевания легких нетуберкулезной этиологии — большая группа различных видов легочной патологии, отличающихся по этиопатогенезу, имеющих различную частоту и социально-эпидемиологическое значение. В странах принята разная классификация этих заболеваний. В частности, спорным остается вопрос о том, существует или нет как самостоятельное заболевание хроническая пневмония. Вместе с тем, ряд заболеваний легких, таких как хронический бронхит, бронхиальную астму, пневмонию, бронхоэктатическую болезнь, эмфизему легких, объединяет то, что при всех этих болезнях имеют место поражения соединительной ткани, очень часто начинающиеся с бронхиальной обструкции, и в их прогрессировании существенную роль играют обострения, вызванные присоединением инфекции. В связи с этим, в данной главе будут обсуждаться проблемы наследственности при всех этих заболеваниях одновременно, хотя главное внимание будет уделено наиболее распространенным видам патологии — хроническому бронхиту и бронхиальной астме.

Роль генетических факторов в развитии хронических неспецифических заболеваний легких является одной из наименее изученных проблем в пульмонологии, и работы по исследованию значения наследственности в развитии этих заболеваний появляются эпизодически.

В определенной мере доказательством того, что наследственные факторы участвуют в патогенезе хронических заболеваний легких является полиморфизм заболеваний, проявляющийся в разных сроках возникновения ведущих симптомов, различной их выраженности и исходах болезни.

Известны случаи, когда длительное пребывание одних индивидуумов в условиях повышенной запыленности или

загазованности воздуха не вызывало никаких изменений в бронхолегочной системе, в то время как у других при коротком контакте развивались выраженные патологические изменения.

8.1. Обструктивный бронхит

8.1.1. Клинико-генетические исследования

Немногочисленные исследования, касающиеся проблемы взаимосвязи наследственности и заболевания бронхитом, основываются главным образом на генеалогическом анализе.

Сравнивая семейный анамнез больных хроническим бронхитом и здоровых лиц, A. Ogilvie и D. Newell (1957) определили, что среди первых значительно чаще определяется высокая заболеваемость различными болезнями легких в семьях. Аналогичные данные приводит N. Oswald (1963), установивший, что родственники больных хроническим бронхитом страдают легочными заболеваниями в три раза чаще, чем идентичные родственные группы здоровых лиц.

T. Simpson (1968) наряду с исследованием частоты заболеваний легких у кровных родственников больных хроническим бронхитом определил, что среди наблюдаемых больных семейный анамнез был отягощен в 43% случаев, причем почти у половины отмечалось заболевание родителей и прапородителей бронхиальной астмой.

Факт существования генетической предрасположенности к хроническому бронхиту подтверждают исследования N. Diognardi (1971), B. H. Cohen и соавт. (1977). По их данным, частота хронического бронхита в семьях больных значительно превышает распространенность его в популяции.

Ю. М. Мостовой и соавт. (1986) провели клинико-генеалогический анализ у 533 больных, состоящих на диспансерном учете по поводу хронического (простого и обструктивного) бронхита. Мужчин среди исследуемых было 252, женщин — 281. Больные были представителями украинской этнической группы, жителями одной местности. Для сравнения клинико-генеалогическое исследование проведено у 396 здоровых лиц. Контрольная группа была полностью адекватной группе больных по возрастно-половой структуре, социальному составу, этнической принадлежности и месту жительства.

Было установлено, что у 26,5% исследуемых больных родители страдали различными заболеваниями органов дыхания, у родителей здоровых пробандов патология органов дыхания обнаружена в 8,3% случаев.

Чаще всего у родителей больных диагностировался хронический бронхит (15,0%), причем матери больных болели им несколько чаще, чем отцы (соответственно 9,3 и 5,7%). У родителей здоровых пробандов хронический бронхит определялся в 4,2% случаев. Бронхиальная астма также чаще обнаруживалась у родителей больных, чем здоровых пробандов (6,2 и 2,3%).

Туберкулез легких и опухоли дыхательной системы у родителей и прародителей больных хроническим бронхитом встречались с такой же частотой, как и у родителей контрольного контингента.

У лиц мужского пола, страдающих хроническим бронхитом, заболеваемость отцов и матерей различными болезнями легких была приблизительно одинаковой, у женщин наблюдается иная картина. Так, у их матерей значительно чаще, чем у отцов, диагностировался хронический бронхит (11,4 и 6,1%) и бронхиальная астма (5,7 и 2,1%).

S. Kadamitogі и соавт. (1984) на основании комплексных клинико-генетических исследований также пришли к заключению, что у лиц женского пола сердечно-дыхательные реакции более подвержены генетическим влияниям, чем у лиц мужского пола.

Исследование возраста, в котором впервые диагностировано заболевание, уже давно проводится не только клиницистами, но и генетиками. Имеются сведения, что при таких мультифакториальных заболеваниях, как язвенная болезнь желудка [Альтшуллер Б. А. и др., 1980], ишемическая болезнь сердца [Ильинский Б. В. и др., 1985], неблагоприятная наследственность родителей способствует появлению аналогичных заболеваний у потомков намного раньше, чем у индивидуумов без отягощенной наследственности.

Проведенный Ю. Мостовым и соавт. (1986) анализ показал, что 13,9% мужчин и 19,1% женщин, которые заболели хроническим бронхитом в возрасте до 40 лет, имели отягощенную в отношении болезней легких наследственность. У мужчин, заболевших хроническим бронхитом после 40 лет, отягощенная наследственность отмечена в 29,5%, у женщин в 43,2% случаев. Следовательно, по нашим данным, отягощенная наследственность родителей не способствовала более раннему появлению хро-

нического бронхита, а чаще встречалась у лиц, которые заболели после 40 лет.

Можно предположить, что, когда в более старших возрастных периодах происходит существенная гормональная и иммунологическая перестройка организма, именно тогда даже минимальные неблагоприятные внешнесредовые влияния могут способствовать развитию хронического бронхита, причем в первую очередь у индивидуумов с неблагоприятным генетическим фоном.

Используя линейно-логарифмическую модель, позволяющую установить вклад генетических и средовых факторов в развитие болезни, М. Khoury и соавт. (1985) исследовали накопление хронических обструктивных заболеваний в 150 семьях больных этими заболеваниями и 107 семьях здоровых лиц. Всего авторами было обследовано 325 родственников I степени родства и 56 супругов в основной клинической группе, а также 222 родственника I степени и 49 супругов в контрольной группе. Они изучали частоту как обструкции дыхательных путей (ОДП), так и хронического бронхита (ХБ). После исключения ряда факторов, способных влиять на возникновение хронических обструктивных заболеваний легких (недостаточность α_1 -антитрипсина, курение, вредное производство), исследователи пришли к заключению, что развитие этих заболеваний во многом детерминировано генетическими механизмами. Частота хронического бронхита, обструкция дыхательных путей были значительно выше у родственников больных, чем здоровых. Сопоставление частоты изучаемых клинических параметров (ОДП и ХБ) у родственников и супругов больных продемонстрировало их значительно более высокую ассоциацию у первых по сравнению со вторыми.

В литературе достаточно широко представлены данные анализа семей, где имеются дети, страдающие различными хроническими заболеваниями бронхолегочной системы.

Использование больных детей в качестве пробандов позволяет значительно увеличить круг исследуемых родственников, провести у них не только анамнестический, но и клинικο-рентгенологический анализ, т. е. осуществить точную верификацию заболевания, что является чрезвычайно важным при проведении клинικο-генеалогических исследований.

Е. С. Гордей и П. Г. Рыс (1978) при обследовании 102 семей, в которых дети страдали хронической пневмонией, и 100 семей, имеющих здоровых детей, установи-

ли, что заболеваемость хроническими неспецифическими болезнями легких среди родственников I степени родства в группе больных составляет 7,4%, в контрольной группе 1,86%. Коэффициент наследуемости, рассчитанный по методу D. Falconer (1963), составил у первых 51,1%. Достаточно высоким (46,8%) он оказался и у родственников 2-й степени родства. Н. М. Тарасенко (1981), исследовав 2652 родственников 200 детей, больных затяжными и рецидивирующими пневмониями, установила, что среди них отягощенная наследственность отмечалась в 52% случаев, тогда как в контрольной группе (975 родственников) в 9% случаев. Чаще всего у больных родственников диагностировался хронический бронхит (22%), бронхиальная астма (8%), туберкулез легких (7%).

Под наблюдением Т. Н. Войтович (1984) находилось 96 детей в возрасте от 1 до 13 лет с затяжными пневмониями и 97 здоровых детей контрольной группы. Частота бронхолегочных заболеваний среди родственников I степени родства больных пробандов была в 4,2 раза выше, чем в группе здоровых лиц. Авторы отметили преимущественное поражение девочек по сравнению с мальчиками. Родители исследуемых больных пробандов в 7 раз чаще болели респираторными заболеваниями, чем родители здоровых детей.

Х. С. Салахитдинова, Г. У. Шараджабов (1981) среди родственников 198 детей с хроническими пневмониями в 20,9% случаев обнаружили хронические болезни легких; анализируя родословные, авторы пришли к заключению, что для хронических неспецифических заболеваний легких характерны и рецессивный, и доминантный пути наследования. В. А. Григорьян и соавт. (1982) у 30% кровных родственников пробандов в нескольких поколениях выявляли неспецифические заболевания легких, однако авторы не считают, что данное явление полностью обусловлено генетическими причинами.

Доказательством определенного вклада генетических факторов в развитие болезней легких являются материалы sibсового анализа, т. е. изучения наследования заболеваний или каких-либо его признаков у братьев и сестер пробандов.

Анализируя частоту хронических заболеваний легких среди sibсов в зависимости от типа брака родителей, Н. М. Тарасенко (1981) показала, что поражаемость sibсов при типе брака «больной — здоровый» в 1,4 раза выше, чем при типе брака «здоровый — здоровый».

По данным Т. Н. Войтович (1984), заболеваемость бронхолегочной патологией среди sibсов больных затянувшимися пневмониями в 3,5 раза выше, чем среди sibсов здоровых лиц.

Проведенный Ю. М. Мостовым и соавт. (1986) sibсовый анализ у 296 больных хроническим бронхитом и 123 здоровых лиц выявил существенные различия в сравниваемых группах. Среди братьев и сестер больных заболеваемость хроническим бронхитом была достоверно выше, чем среди sibсов здоровых лиц (7,1 и 2,2% соответственно). Сравнение заболеваемости среди sibсов здоровых лиц sibсов больных без «отягощенной наследственности» и sibсов больных с «отягощенной наследственностью» выявило еще более существенные отличия. Заболеваемость в первых 2 группах больных была приблизительно одинаковой (соответственно 2,4 и 3,1%), в третьей группе заболеваемость хроническим бронхитом составила 20,6%, т. е. в 6 раз выше. Следовательно, увеличение заболеваемости среди sibсов пробандов, страдающих хроническим бронхитом, происходит в основном за счет накопления этой патологии у sibсов, у которых «отягощена наследственность».

Для уточнения вопроса о действии наследственных факторов при любом широко распространенном заболевании, в том числе хронических неспецифических заболеваниях легких, необходимо проанализировать частоту поражения аналогичными заболеваниями родственников разной степени родства, теоретически имеющих с пробандом разное количество общих генов.

Исследовав родственников разной степени родства, Н. С. Княжецкая (1982) определила, что родственники больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких страдали аналогичными заболеваниями с неодинаковой частотой. Родственники I степени родства поражались заболеваниями легких в 3 раза чаще, чем родственники II степени родства (23 и 6,7%). Родственники II и III степеней родства болели подобными заболеваниями примерно с одинаковой частотой (6,7 и 7,8%). Среди родственников здоровых лиц не было различий в частоте болезней легких в зависимости от степени родства.

В этой работе также было установлено, что тяжелое течение заболеваний легких имело место у 24,6% больных с отягощенным семейным анамнезом и только у 3,9% лиц с благоприятным семейным фоном.

Согласно современным взглядам [Кокосов А. Е., 1986],

в формировании и развитии хронического бронхита выделяют 4 основных этапа: I — ситуация угрозы с наличием факторов риска; II — предболезнь (предбронхит); III — развернутая клиническая картина болезни; IV — болезнь с осложнениями.

На I этапе формирования хронического бронхита среди факторов риска основное значение имеют эндогенные, среди которых в свою очередь определяющими являются отягощенная наследственность по ХНЗЛ, респираторные аллергии, иммунологическая недостаточность и ряд других.

Состояние предбронхита характеризуется несколькими кашлевыми и бронхоспастическими синдромами, а также периферической обструкцией, выявляемой при функциональном исследовании и не имеющей еще клинических проявлений. Основными среди этих синдромов являются: 1) кашель курильщика; 2) кашель, зависящий от нарушения дренажной и калориферной функции носа; 3) затяжное и рецидивирующее течение острого бронхита; 4) бронхоспастический синдром при контакте с раздражающими аэрозолями или резкими изменениями температурных условий среды; 5) функциональная периферическая обструкция без клинических ее проявлений.

На описании III и IV этапов мы не останавливаемся, так как их критерии достаточно хорошо известны клиницистам. Характеристики I и особенно II этапов приводятся в связи с тем, что Ю. М. Мостовым и соавт. (1986) было проведено исследование, целью которого явилось изучение роли одного из факторов риска, а именно отягощенной в отношении болезней легких наследственности, при формировании признаков предбронхита. Аналогичные исследования в литературе отсутствуют. Вместе с тем, выяснение этого вопроса на современном этапе развития медицины имеет важное значение, так как установление роли генетических факторов в развитии болезни позволяет разработать эффективные профилактические мероприятия среди определенных контингентов на той стадии заболевания, когда возможно предотвратить формирование развернутой клинической картины хронического бронхита.

На основании критериев, приведенных выше, была отобрана группа лиц численностью 119 человек с признаками предбронхита, у которых проведен клинико-генеалогический анализ. В качестве контроля взяты семьи 306 здоровых пробандов. У родителей пробандов с предболезнью хронический бронхит диагностировался достоверно чаще, чем другие заболевания легких. При этом родители про-

бандов болели им чаще, чем прародители (26,2 и 15,1% соответственно), а концентрация болезни среди них происходила за счет достоверно большей заболеваемости матерей, чем отцов ($18,5 \pm 3,5$ и $7,5 \pm 2,4$; $p < 0,05$). По другим нозологиям преобладающей поражаемости кого-либо из родственников не выявлено.

Сравнение частоты болезней легких в рассматриваемых группах показало, что родители и прародители пробандов с предболезнью достоверно чаще страдали хроническим бронхитом, чем аналогичные родственные группы здорового контингента (родители 26,1 и 9,1%, прародители 15,1 и 5,8% соответственно). Следовательно, полученные данные позволяют предполагать, что наличие хронического бронхита у родителей и прародителей является одним из факторов риска развития состояния предболезни у их детей и внуков. Риск возникновения предбронхита больше в том случае, если заболевание имеет место у родителей.

Хронический бронхит, как выявилось в этих исследованиях, является довольно распространенным заболеванием среди родителей и прародителей здоровых пробандов; если принять во внимание тот факт, что хронический бронхит родителей является одним из факторов риска развития состояния предболезни у здоровых, то можно говорить о достаточно большом контингенте здоровых лиц, у которых при неблагоприятных условиях может развиваться состояние предболезни, а в последующем и само заболевание.

Отягощенная в отношении ХНЗЛ наследственность в сочетании с другими эндогенными факторами определяет несовершенство механизмов гомеостаза, при которых экзогенные факторы риска могут способствовать вначале формированию признаков предбронхита, а в последующем и развернутой клинической картины хронического бронхита. Конечно, наличия одних лишь внутренних факторов недостаточно для развития патологического процесса в бронхолегочной системе, чаще всего реализация предрасположенности к болезни в болезнь происходит под действием внешнесредовых влияний.

Таким образом, материалы клинико-генетического анализа свидетельствуют о том, что наследственная предрасположенность играет немаловажную роль в возникновении хронических неспецифических заболеваний легких. Можно вполне согласиться с F. Kummer (1984), который считает, что число лиц, генетически предрасположенных к

ХНЗЛ, превышает традиционные эпидемиологические представления, поэтому для эффективности прогнозирования и первичной профилактики необходимо учитывать совместный эффект генетических и внешнесредовых факторов в развитии предрасположенности к болезням бронхолегочной системы. Современная стратегия здравоохранения в пульмонологии, с точки зрения К. Aigner (1985), немыслима без совместного учета факторов внешней среды и наследственности.

В связи с этим хотелось бы акцентировать внимание клиницистов на том, что при обследовании больного не только пациент, но и его семья является объектом изучения и пристального внимания. Необходимо подробное изучение семейного анамнеза, который является наиболее доступным, простым и вместе с тем достаточно информативным методом генетического обследования. С. Н. Давиденков (1934), являющийся основоположником отечественной клинической генетики, писал: «Привычка пользоваться для диагностики методом генеалогии и личного обследования родственников оказывается настолько ценным подспорьем в ежедневной работе врача, что всякому, имеющему в этом хотя бы небольшой опыт, кажется странным, как можно было раньше довольствоваться рассмотрением одних голых фенотипов, совершенно игнорируя наследственные особенности, которые свойственны этим людям еще задолго до заболевания».

Ряд исследователей показали, что на формирование многих параметров, характеризующих деятельность бронхолегочной системы, влияют генетические механизмы.

Так, E. Devor, M. Crawford (1984), изучив форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) у 644 некурящих, показали, что приблизительно 25% вариабельности параметров происходит за счет наследственных механизмов. Отмечено большое сходство показателей функции дыхания у родственников исследуемых, особенно у однополых сибсов.

F. Lewitter, I. Tager (1984), исследовав 440 случайно отобранных детей 5—9 лет и членов их семей (на протяжении 5 лет) по 2 показателям: объему усиленно выдыхаемого воздуха и силе потока выдыхаемого воздуха установили, что как у детей, так и у родителей «генетический компонент» на протяжении всего времени исследования является постоянным и вклад его в формирование этих показателей составляет около 43%.

Изучив такие информативные показатели функции внешнего дыхания, как форсированный выдох (ФВ) и отношение ФВ к общей жизненной емкости легких (ОЖЕЛ) у представителей 108 семей различной структуры, J. A. Astemborski и соавт. (1985) считают, что при фиксированных возрастно-половых и весовых категориях, учете статуса «курильщик, не курильщик» вариабельность ФВ и ФВ/ОЖЕЛ

объективнее всего объясняется генетической компонентой. Причем вклад генетической детерминанты в общую фенотипическую дисперсию для ФВ составляет 28%, для ФВ/ОЖЕЛ — 24%.

Для выяснения роли генетической предрасположенности к хроническим неспецифическим заболеваниям легких Y. Kawakami и соавт. (1982) изучили насыщение артериальной крови O_2 и CO_2 и ряд показателей функции дыхания у 25 мужчин, страдающих хронической пневмонией и бронхитом, и у 34 их сыновей. Контрольную группу составили больные силикозом (17 человек) и их сыновья (22 человека). Установлено, что имеется выраженная положительная корреляция между изученными показателями у больных пневмонией и бронхитом и их сыновей, тогда как у больных силикозом и их сыновей такой корреляции нет. Полученные данные свидетельствуют о генетической предрасположенности, влияющей на характер реакции на гипоксию и уровень O_2 и CO_2 в крови. На основании этого исследователи предполагают, что аномальная чувствительность к гипоксии у сыновей больных хроническими болезнями легких может быть предшественником заболевания.

Исследование различных показателей функции внешнего дыхания у близнецов также выявило существенную роль генетического контроля ряда из них.

Изучая корреляцию показателей внешнего дыхания у 27 монозиготных и 29 дизиготных близнецов, Е. С. Гордей (1971) установил, что такие характеристики внешнего дыхания, как поглощение O_2 в 1 мин, резервный объем вдоха и выдоха, предел дыхания, резерв дыхания находятся под жестким генетическим контролем, вместе с тем изменчивость других показателей внешнего дыхания (частота дыхания, объем дыхания, минутный объем дыхания, жизненная емкость легких) связана с внешнесредовыми влияниями.

S. F. Map и соавт. (1976) у 10 пар монозиготных и 6 пар дизиготных близнецов изучали параметры максимального экспираторного объема (МЭО) легких для обычного воздуха и смеси, состоящей из 80% гелия и 20% кислорода. Ими установлено, что показатели МЭО у монозиготных близнецов были значительно более схожи, чем у дизиготных пар. Внутрипарные различия по максимальному выдоху были достоверно менее выражены у монозиготных, чем у дизиготных пар ($p < 0,01$).

На существенную роль генетических факторов в регуляции функции внешнего дыхания и кровотока в большом и малом круге кровообращения указывают Е. А. Духин и соавт. (1979), Е. И. Соколов (1980), Т. А. Мельник (1982), которые в своих исследованиях также применяли близнецовый метод.

В методическом плане представляет интерес исследование J. B. Gibson и соавт. (1983) на большой выборке близнецов (203 пары). Наряду с тем что была найдена большая конкордантность в ряде показателей функции внешнего дыхания у монозиготных близнецов

по сравнению с дизиготными, удалось определить, что величина наследуемости показателей в мужских парах была меньше, чем в женских. Следовательно, при проведении исследований с использованием близнецового метода целесообразно изучать рассматриваемые параметры с учетом половой принадлежности близнецовых пар. Это будет способствовать получению более достоверных результатов, кроме того, может позволить выявить индивидуальные генетические особенности, присущие представителям различных полов.

В исследованиях по изучению механизмов контроля функции дыхания у молодых и взрослых близнецов Y. Kawakami и соавт. (1982, 1984) установили, что внутрипарные различия у представителей обеих возрастных групп более выражены у дизиготных близнецов по сравнению с монозиготными. Вентиляционные реакции на гипоксию, гиперкапнию во многом детерминируются генетическими механизмами. А такие показатели, как порог восприятия для дополнительного сопротивления и респираторные особенности во время гиперкапнии, находятся под преобладающим влиянием внешнесредовых факторов.

Т. В. Серебровская, П. Ю. Липский (1982), обследовав 24 монозиготных и 26 дизиготных близнецов, пришли к заключению, что роль генотипа и среды в фенотипической изменчивости показателей респираторной системы неодинакова. Генетический контроль функционирования системы внешнего дыхания проявляется в жесткой детерминации парциального давления углекислого газа и кислорода в альвеолах, минутного потребления кислорода, в несколько меньшей мере объема легочной и альвеолярной вентиляции, частоты дыхания. Жизненная емкость легких и максимальная вентиляция легких в равной мере зависят как от генетических, так и от средовых влияний.

С. М. Гавалов, Л. Ф. Казначеева (1983) на близнецовом материале (13 монозиготных и 22 дизиготные пары) изучили относительную роль генетических и средовых факторов в патогенезе нарушений регуляции тонуса бронхов. Они определили, что пороговая чувствительность к ацетилхолину определяется в основном наследственными механизмами, в то время как реактивность бронхов (ее коэффициент) подвержена в большей степени средовым воздействиям. Эти исследователи считают, что полученные материалы могут существенно дополнить известные данные о механизмах, способствующих переходу острого воспалительного процесса в бронхах в хронический.

Мнение о том, что бронхиальная гиперреактивность во многом зависит от генетических факторов, поддерживают С. А. Hirshman и соавт. (1984), J. Charpin (1984), причем J. Charpin (1984) считает, что существуют 2 основных механизма, способствующих бронхиальной гиперреактивности. Один генетически обусловленный, который неизменно проявляется при контакте с неблагоприятными агентами, другой приобретенный, чаще всего опосредуемый действием аллергических факторов.

Следовательно, большинство важнейших показателей,

отражающих функцию бронхолегочного аппарата, генетически детерминированы, кроме того, как было изложено выше, наблюдается отчетливая наследственная предрасположенность к болезням легких, установленная на основании клинико-генеалогических исследований.

В связи с этим весьма актуальным является вопрос о том, каков количественный вклад генетических механизмов в развитие ведущих клинических симптомов при этих заболеваниях и самих заболеваний. Ответ на этот вопрос можно получить при помощи близнецового метода. Для количественной оценки значимости наследственности в определении каких-либо исследуемых параметров используют ряд способов. Широкое применение получил коэффициент, предложенный Хольцингером, вычисляемый по формуле: $H = \frac{\% \text{ сходства у МЗ} - \% \text{ сходства у ДЗ}}{100 - \% \text{ сходства у ДЗ}}$, где H — коэффициент наследуемости. При $H=1$ изучаемый признак в популяции в 100% наблюдений обусловлен наследственностью, при $H=0$, в 100% — средовыми факторами.

Б. М. Гиндилис и С. А. Финогенова (1976) предложили ряд других более сложных методов для оценки роли наследственности и среды, однако в практической работе чаще вычисляют коэффициенты наследуемости по Хольцингеру.

Близнецовые исследования в клинической пульмонологии проводятся еще реже, чем клинико-генеалогический анализ. По-видимому, с одной стороны, это связано с трудностью составления близнецовой выборки, с другой — с недооценкой роли близнецового метода.

Ю. М. Мостовым и соавт. (1986) проведено клиническое обследование 53 пар близнецов, больных хроническим бронхитом. Среди обследованных было 14 монозиготных (МЗ) пар, 23 дизиготных однополых (ДЗ) и 16 разнополых (РП) пар. Определение зиготности у них проводили при помощи полисимптомного метода с изучением фенотипического сходства, дерматоглифических узоров на руках, антигенов крови систем АВ0, Rh, MN, P, Hr.

Было установлено, что у 22,2% исследуемых родители страдали различными заболеваниями легких, чаще всего хроническим бронхитом, реже бронхиальной астмой и туберкулезом легких. Жалобы чаще предъявляли (одновременно) монозиготные близнецы. Так, у монозиготных близнецов жалобы на боли в груди определялись почти в 2 раза чаще, чем у (ДЗ) близнецов, одышка у них наблюдалась также значительно чаще, чем у дизиготных и разно-

полых близнецов. Была определена степень парной конкордантности по изучаемым симптомам. Конкордантными считали лишь те пары, у которых отмечалось совпадение не менее чем по двум рассматриваемым признакам. Коэффициент конкордантности рассчитывали по формуле.

$$K = 1/2(C+X)/1/2(C+X)+D,$$

где С — число конкордантных по признаку пар; Д — число дискордантных пар; Х — число пар, в которых пробандами были оба партнера. Установлено, что коэффициент конкордантности для монозиготных близнецов составляет 0,71, для дизиготных 0,56, для разнополых — 0,47. Таким образом, совпадение симптомов было значительно выше в группе монозиготных близнецов по сравнению с другими исследуемыми контингентами; по мере уменьшения генетического сходства исследуемых коэффициент конкордантности у них уменьшался. На основании этого по формуле Хольцингера рассчитан коэффициент наследуемости (Н), который составил 35%. Следовательно, существенное значение в развитии большинства симптомов, характерных для хронического бронхита, имеют генетически детерминированные механизмы.

Количественную оценку показателей, отражающих значение наследственной предрасположенности при хроническом бронхите в целом и при его отдельных формах у 70 пар близнецов, провели М. С. Пирумян (1981), В. Г. Амадуни и М. С. Пирумян (1985). Они установили, что показатели конкордантности монозиготных и дизиготных близнецов при хроническом необструктивном бронхите составляют 55,4 и 14,3%, при хроническом обструктивном 83,3 и 31%, при хроническом бронхите в целом — 78,3 и 23%. Авторами также установлено превалирование коэффициентов фенотипической корреляции у МЗБ над таковыми у ДЗБ при всех формах хронического бронхита.

Коэффициент наследуемости при хроническом обструктивном бронхите количественно заметно превышает таковой при хроническом необструктивном бронхите, что дает основание считать, что на формирование первого больше влияют генетические факторы.

По данным И. Н. Усова, Т. Н. Войтович (1977), совпадение по заболеваемости повторными пневмониями у МЗ близнецов составило 73,5%, а у ДЗ — 23,5%, следовательно, пробанды с идентичными генотипами в 3 раза чаще одновременно заболевали затяжными и рецидивирующими пневмониями, чем индивидуумы с разными генотипами.

Аналогичные результаты получены Т. И. Байнашевой, К. У. Касеновым (1980). Конкордантность по заболеваемости затяжными пневмониями среди монозиготных близнецов оказалась в 2 раза выше, чем среди дизиготных пар. Показатели парной и пробандной конкордантности также выше были у монозиготных близнецов [Войтович Т. Н., 1984].

Следовательно, исследования, проведенные на близнецовых выборках, также как и материалы клинико-генеалогического анализа, убедительно демонстрируют, что в развитии хронических неспецифических заболеваний легких участвуют генетические механизмы.

Несомненно, что в ближайшие годы близнецовый метод займет достойное место в практической медицине, в том числе и в пульмонологии — он позволит существенно расширить возможный круг исследований, значительно оптимизировать традиционные лабораторные, инструментальные и клинические подходы в исследовании больных.

Однако необходимо учитывать, что достоверность результатов, полученных этим методом, во многом зависит от правильности методического подхода, в первую очередь от верного установления зиготности близнецов [Соколова Е. И. и др., 1981], учета их пола, возраста, длительности совместного и раздельного проживания, трудовой деятельности — игнорирование этих и ряда других параметров может привести к получению недостоверных результатов.

Также необходимо отметить, что на современном этапе развития медицины, когда значительно возрос интерес к клинической генетике, наиболее целесообразными и перспективными являются комплексные клинико-генеалогические исследования, ориентированные в эпидемиологическом направлении [Бочков Н. П., Гинтер Е. К., 1981].

8.1.2. Маркеры крови и ХНЗЛ

После установления супругами Гиршфельд (1919) неодинакового распределения групп крови системы АВ0 у разных народов мира исследования в области иммуногенетики постоянно совершенствуются. Одним из наиболее активно разрабатываемых разделов этой проблемы является изучение ассоциаций генетических маркеров крови (групп крови) с различными заболеваниями. Однако имеются лишь единичные сообщения о распределении антигенов крови у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Наличие ассоциативных связей

между группами крови и заболеваниями является не только еще одним аргументом, подтверждающим участие генетических механизмов в развитии болезни, но и позволяет совершенно под другим углом зрения рассматривать ряд вопросов профилактики и подходов к лечению больных.

Исследуя коррелятивную связь групп крови системы АВ0 с различными заболеваниями, Ю. И. Бубнов (1972) установил, что у детей, умерших от пневмонии и сепсиса, достоверно повышена частота группы крови А(II), группа же крови О(І), напротив, встречается реже, чем у здоровых детей. Частота гена А(II) среди детей, умерших от этих заболеваний, значительно выше, чем среди здоровых лиц. В связи с выявленными изменениями, автор предполагает, что избирательная чувствительность обладателей различных антигенов к пневмонии и сепсису может в определенной степени влиять на полиморфизм групп крови системы АВ0.

Рассматривая комплекс генетических параметров у взрослых больных с хроническими обструктивными заболеваниями, Н. Menkes и соавт. (1980) также определили, что обладатели группы крови А(II) более других предрасположены к этим заболеваниям, причем у них чаще, чем у других индивидуумов, наблюдается обструктивный синдром.

А. Р. Мозалевский (1981), А. В. Недвецкий и соавт. (1983) в исследуемых контингентах больных бронхолегочными заболеваниями не выявили различий в частоте антигенов А(II) по сравнению со здоровыми людьми. Однако ими установлены статистически достоверные различия по частоте антигенов В(III) и О(І).

А. Р. Мозалевским (1981) определено, что обладателей антигена В(III) можно рассматривать как лиц, имеющих высокую склонность к возникновению острых и хронических заболеваний легких. Патологический процесс у них часто протекал с образованием бронхоэктазов. Обладатели же группы О(І) менее подвержены заболеваниям легких. Противоположные результаты получены А. В. Недвецким и соавт. (1983). По их данным, среди больных с различными неспецифическими заболеваниями легких по сравнению со здоровыми достоверно преобладали индивидуумы с группой крови О(І), причем обладатели данного антигена чаще, чем обладатели других групп крови, страдали абсцессами легких и хроническими пневмониями. У обладателей группы крови В(III) существенно чаще,

чем у здоровых лиц, диагностировалась бронхоэктатическая болезнь, что согласуется с данными А. Р. Мозалевского (1981).

А. В. Недвецкий и соавт. (1983) отметили еще одну интересную закономерность — обладателей группы крови АВ(IV) среди больных всех групп (хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, хроническая пневмония, абсцедирующая пневмония) было значительно меньше, чем среди представителей контрольного контингента.

В литературе практически отсутствуют сведения относительно сопоставления каких-либо клинических характеристик больных с частотой встречаемости у них различных антигенов АВ0.

А. В. Недвецкий и соавт. (1983) констатировали, что эффект от лечения абсцесса легких у обладателей группы крови А(II) значительно лучше, чем у обладателей других антигенов. Это соответствует нашим данным [Михей Л. В. и др., 1985] относительно эффективности лечения хронического бронхита у лиц с различными группами крови. В дополнение к этому нами было установлено, что среди здоровых лиц индивидуумы с группой крови А(II) встречаются достоверно чаще, чем среди больных (соответственно 40,1 и 25,4%).

Оригинальное клинико-генетическое сопоставление провел А. Р. Мозалевский (1981). Он изучал частоту групп крови и микробный спектр, получаемый при анализе мокроты. При этом установлено, что у обладателей антигенов А(II) и О(1) с большой частотой выявляется грамотрицательная микрофлора, у лиц с группой крови В(III) — грамотрицательные бактерии, а обладатели антигена АВ(IV) чаще других являлись носителями стрептококков и стафилококков.

Сведения о частоте других генетических маркеров крови у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких немногочисленны.

О. Т. Родцевич (1984), исследуя эритроцитарные антигены системы MN, сывороточные антигены системы Hр и способность к инаktivации изониазида, определила, что лица, имеющие антигены MN, Hр2-2 и медленные инаktivаторы изониазида более других склонны к развитию бронхоспазма при воспалительных заболеваниях легких. Проведенное нами исследование [Михей Л. В. и др., 1985] распределения эритроцитарных антигенов системы MN у больных хроническими неспецифическими заболеваниями

легких, выявило выраженную тенденцию к накоплению у больных по сравнению со здоровыми фенотипа MN.

Т. Н. Войтович (1984) установила достоверное преобладание среди детей с затянувшимися пневмониями частоты фенотипов гаптоглобина Hр1-1, Hр2-1, а также гетерозиготного фенотипа Hр-2-1 по сравнению с контрольной популяцией. Е. С. Гордей (1984) при исследовании 304 детей, больных хроническими пневмониями, и 306 здоровых детей установил, что заболевание чаще развивается у детей — обладателей групп крови В(III), MN, фенотипов гаптоглобина Hр1-1 и Hр2-1.

Антиген АВН, включающий факторы А, В, Н, обнаруживают в клетках у всех людей, даже обладателей группы крови О(I). Однако лишь 70—80 % лиц секретируют этот антиген в жидкости (кровь, моча, желудочный сок). Установленным является факт, что лица, не секретирующие АВН, например, заболевают язвенной болезнью в 2,5 раза чаще, чем секретирующие АВН.

Это послужило В. Cohen и соавт. (1980) основанием для постановки вопроса о том, является ли отсутствие секреции антигеа АВН фактором риска для развития обструктивных легочных заболеваний. Они исследовали 1017 взрослых больных, одновременно изучая фенотип АВН («секреторы», «несекреторы») и показатели функции внешнего дыхания. Показатель объема форсированного выдоха в 1 мин и его отношение к форсированной жизненной емкости были достоверно выше у лиц, секретировавших АВН, по сравнению с «несекреторами». Это различие носило закономерный характер и сохранялось при детальном сравнении отдельных групп лиц, распределенных по возрасту, полу, употреблению табака, социальному положению. Существенные различия установлены и при изучении групп крови. Функциональные показатели были выше среди секретировавших АВН обладателей групп крови О, А, В, тогда как у лиц с группой крови АВ(IV) отмечалась обратная зависимость. В связи с этим авторы высказывают предположение, что способность секретировать антиген АВН является фактором, предохраняющим эпителий дыхательных путей от повреждений, поэтому отсутствие этого антигена в секрете дыхательных путей может быть одним из факторов риска, предрасполагающим к возникновению хронических обструктивных заболеваний легких. Аналогичной точки зрения придерживается Н. Monkes (1980). Неспособность секретировать антигены АВН в дыхательные пути он относит к одному из наи-

более весомых генетических факторов, наличие которого предрасполагает к развитию хронических обструктивных заболеваний легких.

Это мнение поддерживают F. Kauffman и соавт. (1983), установившие, что среди некурящих лиц с уменьшенным объемом выдыхаемого воздуха, индивидуумов, несекретирующих АВН, в 15,6 раза больше, чем среди курящих с большим объемом форсированного выдоха.

М. И. Рейдерман и соавт. (1984) определили, что в смешанной группе больных легочными заболеваниями (хронический бронхит, хроническая пневмония, бронхиальная астма) лиц, не выделяющих антигенов крови в слюну, было 22,2%, в то время как в контрольной группе таких индивидуумов было всего лишь 6%. Чаще всего «несекреторы» антигенов крови встречались среди лиц, страдающих хронической пневмонией (30,1%), а при хроническом бронхите и бронхиальной астме соответственно в 18,2 и 16,7% случаев.

М. В. Михай и соавт. (1985), исследовав 63 больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой и 415 здоровых лиц, установили, что в общей группе больных невыделители антигенов АВН встречались в 3 раза чаще, чем среди представителей контрольного контингента ($30,1 \pm 5,8$ и $10,4 \pm 2,1$). Накопление невыделителей антигенов АВН в группе больных происходит за счет лиц, страдающих хроническим бронхитом. Среди них несекреторы АВН определялись почти в 4 раза чаще, чем среди больных бронхиальной астмой. Причем в группе больных — несекреторов хроническим бронхитом преобладали в основном представители мужского пола.

Освещая проблему связи генетических маркеров человека с неспецифическими заболеваниями легких, нельзя не затронуть 2 чрезвычайно важных, с нашей точки зрения, ее аспекта. Это — распределение антигенов системы HLA у больных и роль фенотипов α_1 -антитрипсина в предрасположенности к указанным заболеваниям.

Изучение распределения антигенов системы HLA с учетом этнической принадлежности и клинико-генетические сопоставления проведены при целом ряде заболеваний легких. Однако исследование ассоциаций генов HLA с неспецифическими заболеваниями легких проведены пока лишь на небольших выборках.

А. Ф. Маленко (1986) изучил распределение специфичностей HLA (локусов A, B, C) у 24 больных, страдавших обструктивным и 32 — необструктивным хроническим брон-

хитом. У больных была обнаружена тенденция к увеличению частоты встречаемости антигенов HLA-B8 (21,4%) и B14 (8,9%) (у здоровых соответственно 10,8 и 2,34%; p в обоих случаях $<0,05$, однако $p_{\text{cor.}} > 0,05$) и в меньшей степени — антигена B18 (следует подчеркнуть, что все эти антигены относятся к одной перекрестно-реагирующей группе).

В мировой литературе эти вопросы также практически не освещены [Kauffman F. et al., 1983], однако, несомненно, в ближайшие годы эта проблема будет активно разрабатываться в различных направлениях. Чрезвычайно интересными представляются, в частности, исследования распределения антигенов HLA у однополых дизиготных близнецов, один из которых здоров, а второй болен. Сопоставление этих данных с частотой антигенов HLA в выборках монозиготных близнецов (больных и здоровых), а также в семьях, где наблюдается накопление заболеваний легких, позволит с высокой степенью достоверности выявить гены HLA, наличие которых предрасполагает к развитию неспецифических заболеваний легких. Кроме того, заслуживает внимания изучение роли в предрасположенности к ХНЗЛ генов локуса HLA-DR, поскольку локализующиеся в этом локусе гены могут регулировать силу иммунного ответа на антигены микробов-возбудителей обострений хронического бронхита.

После того как С. Laurell и S. Eriksson в 1963 г. установили связь между врожденным дефицитом α_1 -антитрипсина и семейной эмфиземой, начались интенсивные исследования по изучению его роли в возникновении различных болезней легких. Это объяснялось тем, что открывалась возможность установить конкретный генетический механизм, обуславливающий предрасположенность к легочным заболеваниям или демонстрирующий определенную несостоятельность респираторной системы по отношению к негативным внешнесредовым влияниям.

Ингибиторы типа α_1 -антитрипсина имеют большое значение в регуляции таких важнейших физиологических процессов, как фибринолиз, репарация тканей, иммунный ответ и других ключевых процессов гомеостаза. Даже минимальные нарушения в системе протеолитических ферментов и их ингибиторов могут привести к возникновению патологического процесса [Путов Н. В. и др., 1985].

α_1 -Антитрипсин относится к сывороточным белкам из группы α_1 -глобулинов и представляет собой гликопротеид, состоящий из одной полипептидной цепи с молекулярной массой 50 000—55 000. Его

молекула содержит 4 цистеиновых остатка, 11,5% углеводов, 3,6% сиаловой кислоты. Этот белок составляет по массе 50% всех сывороточных антипротеаз [Mittman Ch., 1972] и обуславливает 90% трипсиногормозящей активности плазмы [Allan P. V. et al., 1977], т. е. является доминирующим антипротеолитическим ингибитором в организме.

В настоящее время принято новое название этого белка α_1 -ингибитор протеаз (α_1 -ИП) или α_1 -Pi. Это название более полно отражает функциональную способность белка, обладающего широким спектром антипротеолитической активности, ингибирующего тромбин, калликреин, тормозящего протеолитическую активность ряда компонентов фибринолитической системы, выполняющего ведущую роль в торможении тканевого протеолиза [Котова Т. С. и др., 1986; Donnelly P. K. et al., 1983].

У здоровых индивидуумов уровень α_1 -Pi в сыворотке крови колеблется от 20 до 40 мг/мл. Содержание его не связано с полом, но отмечены определенные колебания уровня белка, связанные с возрастом, этнической принадлежностью, проживанием в разных географических зонах [Ward A. M., 1981; Mitsuyasu K. et al., 1981].

В мировой литературе достаточно широко представлены данные, касающиеся изучения концентрации α_1 -антитрипсина при различных заболеваниях легких. Однако целью генетических исследований является рассмотрение в первую очередь не уровней α_1 -антитрипсина у исследуемых пациентов, а определение его фенотипов.

К настоящему времени выделено около 30 фенотипических вариантов α_1 -Pi, отличающихся между собой электрофоретической подвижностью. Сведения о структурных комбинациях α_1 -Pi обобщены М. Fagerhol (1968, 1981), а также J. Lieberman (1983). Каждый аллель, определяемый по электрофоретической подвижности генного продукта, обозначают заглавной буквой латинского алфавита, PiF — быстрый, PiM — средней подвижности, PiS — медленный, PiZ — самый медленный. Нормальный аллель гена α_1 -Pi обозначают буквой М, нормальный фенотип MM. Около 90% населения земного шара имеют фенотип MM α_1 -Pi.

По сводным данным литературы [Гембицкая Т. Е., 1983], около 0,85% здоровых людей являются гетерозиготными носителями гена дефицита α_1 -Pi, около 0,007% — носителями гомозиготного дефицитного генотипа. У больных ХНЗЛ частота гомозиготного носительства указанного дефектного аллеля повышается до 5%, а гетерозиготного носительства — до 10,9%. Дефицит α_1 -антитрипсина и повышенная склонность к развитию болезней легких (и в первую очередь — к эмфиземе легких) чаще всего наблюдаются у лиц, обладателей фенотипов ZZ и SZ [Joyce P. R., Janus E. D., 1974].

Исследуя больных эмфиземой легких панлобулярного типа, Р. Shahiman и соавт. (1974) у большинства из них обнаружили фенотип PiZZ, причем у обладателей этого фенотипа выявлен выраженный дефицит содержания α_1 -Pi. У обладателей других фенотипов больных эмфи-

земой легких концентрация α_1 -Pi не отличалась от таковой у здоровых лиц. R. Klayton и соавт. (1975) пришли к заключению, что выраженный дефицит α_1 -Pi, сопряженный с гомозиготным его фенотипом ZZ, создает предпосылки для развития эмфиземы легких в молодом возрасте. К аналогичным выводам пришли D. Cox и соавт. (1976) и R. Nogum и соавт. (1977).

D. Cox и соавт. (1976), обследовав 163 больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и 209 здоровых лиц, определили, что гомозиготный фенотип PiZZ выявлялся только у больных эмфиземой легких — в 4,9% случаев. Носителями аллеля Z являлись 17,8% обследованных больных эмфиземой (это самые большие цифры по сравнению с соответствующими показателями, встречающимися в литературе). В группе больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в целом фенотип PiMZ встречался с частотой 4,9% (в контрольной группе — 1,9%). Больные с фенотипом PiMZ были в среднем достоверно моложе, чем больные — обладатели фенотипа MM.

По данным R. Nogum и соавт. (1977), у лиц с тяжелым дефицитом α_1 -Pi эмфизема легких развивается в молодом возрасте, преимущественно от 20 до 33 лет, и наблюдается примерно у 80% носителей PiZZ. Однако у 20% гомозигот с дефицитом α_1 -Pi клинические признаки эмфиземы отсутствуют даже в пожилом возрасте, что указывает на участие в ее развитии ряда других генетических и внешнесредовых факторов.

Высокую частоту развития эмфиземы легких у обладателей фенотипа PiZZ отмечают P. Sadoul и S. Tourgnier (1980). Кроме того, эти исследователи отмечают, что обладатели фенотипа PiZZ более других предрасположены к различным бронхолегочным заболеваниям.

Изучая большую группу больных хроническими заболеваниями легких, R. M. Huber и соавт. (1982) отметили снижение частоты фенотипа MM. У пациентов с хроническим обструктивным бронхитом данный фенотип встречался в 82%, у больных эмфиземой легких — в 76,5%. Среди представителей контрольной группы фенотип PiMM обнаружен у 94% исследуемых. При этом в контрольном контингенте отсутствовали обладатели фенотипов PiZZ и PiSZ, а среди больных они определялись в 5,9% случаев. Также среди больных значительно чаще, чем среди здоровых лиц, обнаруживались обладатели фенотипов MS и MZ.

Большинство исследователей пришли к заключению, что дефицит α_1 -Pi у обладателей фенотипов ZZ и SZ связан со склонностью к развитию хронических обструктивных заболеваний легких и в первую очередь — эмфиземы легких.

Для клинической картины болезни, связанной с гомозиготным носительством дефектного гена, характерно развитие эмфиземы в молодом возрасте (в основном до 40 лет), причем частота заболевания одинакова у мужчин и женщин. Для этой группы больных очень характерно отсутствие в анамнезе заболеваний легких, в том числе хронического бронхита. При этом больные отмечают беспричинное появление одышки при отсутствии кашля, мокроты [Гембицкая Т. Е., 1983]. Перкуторно-аускультативные и рентгенологические данные свидетельствуют о наличии у таких больных эмфиземы, у них отмечается коробочный оттенок перкуторного звука, ослабление везикулярного дыхания, большие сверхпрозрачные легкие с отдельными буллами, чаще всего в нижних отделах. Наличие эмфиземы подтверждает исследование функции внешнего дыхания, на ангиопульмограммах отмечается резкое снижение васкуляризации легких. К настоящему времени в мировой литературе описано около 200 таких наблюдений.

Остается окончательно невыясненным вопрос — имеет ли значение для возникновения эмфиземы и других болезней легких носительство фенотипа PiMZ. Необходимо отметить, что частота фенотипа PiMZ в популяциях значительно выше, чем фенотипов PiZZ и PiSZ. Следовательно, если окажется, что обладатели фенотипа MZ имеют определенную склонность к развитию болезней легких по сравнению с обладателями других фенотипов, то это уже будет иметь более существенное практическое значение. А такие данные начинают накапливаться в литературе.

Д. М. Соорег и соавт. (1974) провели сравнительный анализ результатов исследования основных функциональных параметров у 54 взрослых лиц — обладателей фенотипа MZ и у 69 лиц контрольной группы — обладателей фенотипа MM. Было отмечено значительное снижение легочной функции у обладателей фенотипов MZ, особенно за счет таких показателей, как парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, эластическая растяжимость легких, максимальный поток выдоха. Снижение функциональных параметров у лиц — носителей фенотипа MZ четко коррелировало с ранним выявлением признаков эмфи-

зеи легких. По мнению этих исследователей, лица с генетическим типом PiMZ более других предрасположены к легочным заболеваниям и обладают большим риском снижения легочной функции непосредственно от курения.

Исследуя частоту хронических обструктивных заболеваний легких у курильщиков — носителей различных вариантов α_1 -Pi, R. Klayton и соавт. (1975) установили, что среди обладателей фенотипа MM заболеваемость составила 35%, среди индивидуумов с фенотипом MZ — 70%. Следовательно, очевидна большая подверженность болезням легких лиц — обладателей фенотипа MZ, причем риск возникновения болезни особенно велик у тех, кто злоупотребляет курением.

Можно отметить также, что R. Ameral-Magnes (1980) установил, что у лиц с фенотипом PiMS, занятых на вредных производствах, частота признаков бронхолегочной патологии оказалась значительно выше, чем у обладателей фенотипов PiMM.

Вместе с тем имеется и противоположная точка зрения относительно восприимчивости к заболеваниям легких индивидуумов с фенотипами MZ.

S. A. Marsico и соавт. (1981), обследовав 100 больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и 100 здоровых лиц, не выявили существенных различий в частоте гетерозигот PiMS, PiMZ, PiMF.

R. M. Bruce и соавт. (1984) представили результаты совместного изучения в 6 медицинских центрах США степени риска развития хронических заболеваний легких у 143 гетерозигот PiMZ. Каждому исследуемому с фенотипом PiMZ был попарно подобран контрольный индивидуум с фенотипом PiMM из этой же популяции. Многофакторный анализ результатов с учетом возраста, расы, пола, курения, клинических, функциональных данных показал отсутствие достоверных различий в исследуемых группах. Основываясь на результатах этих исследований, авторы делают вывод, что у обладателей фенотипа PiMZ нет повышенного риска развития хронических заболеваний легких по сравнению с другими индивидуумами.

В последние годы активно изучается вопрос о том, играют ли роль в развитии хронических обструктивных заболеваний легких различные субтипы PiMM. Благодаря модификации методик определения аллельных вариантов α_1 -Pi К. Wepczе и соавт. (1980) удалось выделить 3 субфракции (M_1 , M_2 , M_3) и 6 образуемых ими фенотипов. Дальнейшие исследования показали, что среди здоровых

лиц чаще всего встречались обладатели быстро мигрирующей фракции (M_1). Частота фенотипа PiM_1M_1 у них составила 52%, у больных с хроническими обструктивными заболеваниями — 21%. С другой стороны, среди больных чаще выявлялись обладатели подтипа M_2 . Частота лиц с фенотипами M_2M_2 и M_2M_3 у больных составила 44% (у здоровых — 22%). Проведенные внутрисемейные исследования показали, что субтипы PiM (M_1 , M_2 , M_3) контролируются генетической системой соответствующих аутосомных аллелей. По мнению этих исследователей, наличие PiM_2 предрасполагает к развитию хронических обструктивных заболеваний легких.

Считаем также целесообразным остановиться на тех единичных публикациях, в которых изложены данные по изучению других генетических маркеров человека у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Может быть именно скудость данных и несомненная польза от проводимых работ станут стимулом, активизирующим исследования в поиске ассоциаций менее известных генетических маркеров с заболеваниями органов дыхания.

Н. А. Menkes и соавт. (1980) изучали ассоциативные связи заболеваний легких с таким генетическим признаком, как способность ощущать и не ощущать вкус фенилтиокарбамида; среди исследуемых ими больных и здоровых лиц было одинаковое число лиц, различавших и не различавших вкус этого химического препарата.

А. Р. Мозалевский (1981), исследовав типы бутирилхолинэстеразы, установил, что наличие ее гомозиготного типа DN20 является признаком, указывающим на возможность неблагоприятного течения неспецифических заболеваний легких. R. Ronchetti и соавт. (1984), рассмотрев фенотипы аденозиндезаминазы (АДА) у 281 ребенка с бронхоспастическим синдромом, отметили существенное снижение частоты фенотипа АДА 2-1 у больных по сравнению со здоровыми. Этот факт, по мнению авторов, указывает на генетическую гетерогенность бронхоспастического синдрома. М. А. Тараховская и соавт. (1984) определили, что эффективность действия бронхолитических препаратов коррелирует с фенотипами трансферрина и гаптоглобина.

Конечно, на основании этих работ преждевременно делать какие-либо выводы. Однако они служат безусловным указанием на то, что необходимо расширение фронта поиска ассоциаций ХНЗЛ с самыми различными генетическими маркерами.

Таким образом, клинико-генетические исследования продемонстрировали существенный вклад наследственных факторов в развитие хронических неспецифических заболеваний органов дыхания. Это подтверждают результаты клинико-генеалогического и близнецового анализа, а также наличие ассоциаций между указанными заболеваниями и генетическими маркерами человека.

Догичнее всего предположить, что генетические механизмы обуславливают ослабление определенных защитных барьеров, что в свою очередь повышает уязвимость респираторного тракта к воздействиям разнообразных повреждающих агентов внешней среды. В основе генетической предрасположенности лежит суммарное (полигенное) действие многих генов. Когда уровень индивидуальной подверженности болезни, являющийся результатом суммарного действия как генетических, так и средовых факторов, превышает определенный порог, развивается патологический процесс. Понятно, что в его возникновении немаловажную, а часто решающую роль играют и внешне-средовые воздействия.

Результаты клинико-генетических исследований свидетельствуют о необходимости проведения широкого медико-генетического консультирования больных пульмонологического профиля. Основная задача в данном случае состоит в определении риска развития патологического процесса у родственников больных. На этой основе у них могут быть разработаны активные профилактические мероприятия путем улучшения профессионального отбора, обязательного исключения вредных привычек, применения комплекса санитарно-гигиенических мер, повышающих адаптационные возможности организма, использования фармакологической коррекции нарушенных механизмов гомеостаза.

Объективным подспорьем в формировании групп риска развития ХНЗЛ могут быть сведения об ассоциациях генетических маркеров человека с заболеваниями легких. Идеальным является изучение максимального числа известных маркеров у больных, нахождение с помощью ЭВМ признаков, определяющих наибольший риск развития заболеваний легких, с последующим экстраполированием этих данных на здоровых лиц с целью формирования среди них контингентов «угрозы».

Противоречивость данных об ассоциациях генетических маркеров с заболеваниями легких не должна вызывать негативного отношения к этому методу исследований,

так как в большинстве случаев это связано с различной этнической принадлежностью исследуемых, соматической неоднородностью контингентов больных, их возрастными особенностями, географическим расположением местности, в которой проводилось исследование, рядом методических погрешностей. Поэтому при планировании такого исследования обязательно надо учитывать краевые, популяционные, демографические особенности и соответственно интерпретировать полученные результаты, на основании которых и разрабатывать комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

8.2. Бронхиальная астма

Это заболевание (или комплекс заболеваний, имеющих сходную симптоматику), основные клинические признаки которого — приступы бронхоспазма. Патогенетическими механизмами бронхиальной астмы являются изменения реактивности бронхов, обусловленные специфическими иммунологическими (аллергическими) или неспецифическими механизмами, а основным (обязательным) клиническим признаком данного заболевания является приступ удушья вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отека слизистой оболочки бронхов [Федосеев Г. Б., 1982; Чучалин А. Г., 1985].

Зарубежные авторы различают 2 основные формы астмы: экзогенную, патогенез которой практически единогласно связывают с аллергическими механизмами (в первую очередь IgE-антителами) и эндогенную, предположительно неаллергической природы. У нас в стране принята классификация П. К. Булатова и А. Д. Адо, которые выделяют аллергическую (атопическую) и инфекционно-аллергическую бронхиальную астму, и классификация Г. Б. Федосеева (1982), который считает, что существуют две основные формы этого заболевания (иммунологическая и неиммунологическая).

Учитывая бесспорную роль аллергических механизмов в патогенезе бронхиальной астмы, вполне логично, что ее развитие может быть связано с генетическими дефектами Т- и В-систем лимфоцитов [Haasman M. et al., 1976; Cohen S. et al., 1979] или врожденными нарушениями функции фагоцитов [Chusid M. et al., 1981]. В контексте проблемы, разбираемых в данном разделе, имеет смысл коротко остановиться на роли генетических факторов в патогенезе аллергии.

Имеется целый ряд работ, в которых продемонстрирована предрасположенность членов семей больных аллергической патологией к тем же самым, что и у пробанда, или другим аллергическим заболеваниям (сенной лихорадке, экземе, астме и др.) [Smith Y., 1974; Lubs M., 1983]. Так, показано, что имеющаяся конкордантность по уровню IgE у монозиготных близнецов выше, чем у дизиготных. M. Blumenthal и соавт. (1980) изучали наследование чувствительности к амброзии в 10 больших семьях и показали, что в их большинстве наследование осуществляется в соответствии с доминантным типом и с высокой пенетрантностью. В других семейных исследованиях также продемонстрирована роль наследственности в предрасположенности к развитию аллергических реакций (уровень IgE-антител, кожные пробы на аллергены [Levine B. et al., 1977; Norr B. et al., 1980; Welcox H., March D., 1978]).

Имеются данные о роли семейной предрасположенности в развитии бронхиальной гиперреактивности и дисплазии [Nickerson B., Lynn M. T., 1980; Hirshman C. et al., 1984; Longo G. et al., 1987] — патологии бронхов, предшествующей возникновению бронхиальной астмы.

Все эти (и многие другие) факты свидетельствуют о том, что предрасположенность к развитию аллергических реакций и патологии бронхов, т. е. тех механизмов, которые, по мнению большинства исследователей, являются ведущими в патогенезе бронхиальной астмы, передается по наследству.

В целом ряде работ приводятся результаты семейных исследований, свидетельствующих о важной роли наследственных механизмов в развитии бронхиальной астмы. Г. А. Ратент (1974) отмечает, что у 40% больных бронхиальной астмой в родословной имело место это заболевание. R. Townley и соавт. (1976) показали, что у монозиготных близнецов почти в 2 раза чаще, чем у дизиготных, отмечается конкордантность по заболеванию астмой, сенной лихорадкой, экземой. Показано также, что у братьев и сестер больного астматическим бронхитом риск заболевания бронхиальной астмой (10%) столь же высок, как и у самого больного.

А. М. Убайдуллаев и соавт. (1982) отмечают, что у больных, в семьях которых имеются случаи бронхиальной астмы, особенно у потомков кровнородственных браков, заболевание начинается в более раннем возрасте, протекает более тяжело и за короткий срок приводит к необратимым изменениям в легких. Среди обследованных род-

ственников, у которых имеется наследственная отягощенность и которые состоят в кровнородственном браке, выявлен большой процент лиц с субклиническими проявлениями болезни. Эти индивидуумы были отнесены авторами к группе с повышенным риском развития бронхиальной астмы.

М. Gradly и соавт. (1982) изучили характер наследования предрасположенности к развитию бронхиальной астмы среди 3980 родственников 72 больных бронхиальной астмой и 2680 родственников 60 больных другой патологией (контроль). Частота случаев заболевания среди sibсов, больных астмой, была 3,6% (по сравнению с 0,8% в контроле). Были установлены следующие типы наследования: аутосомно-рецессивный (33,3%), мультифакториальный (18,5%), аутосомно-доминантный (11,1%), аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью (43,1%). Сведения о роли наследственных факторов в предрасположенности к заболеванию астмой, полученные в семейных исследованиях, приводят также И. В. Василевская и соавт. (1986), К. McConnochie, R. Roghmann (1986).

Учитывая предполагаемые различия патогенеза разных форм астмы, интересно отметить, что, по данным В. Sibbald, М. Turner-Warwick (1979), заболевание сенной лихорадкой, астмой и экземой значительно чаще встречается у родственников больных экзогенной, чем эндогенной бронхиальной астмой.

Говоря о роли генотипа HLA в восприимчивости к бронхиальной астме необходимо предварительно остановиться на 2 моментах: во-первых, на генетическом контроле синтеза иммуноглобулина IgE, играющего важную роль в патогенезе этого заболевания и других аллергических реакций, а во-вторых, на иммуногенетических факторах, влияющих на ряд часто предшествующих астме заболеваний (и сочетающихся с ней), таких как сенная лихорадка, экзема и др. [Levine B., Stember R., 1972; Zavazal V., Buikova D., 1983].

А. de Weck (1977), М. Blumenthal и соавт. (1980) указывают, что существует по крайней мере 2 генетических системы контроля аллергических реакций, одна из них связана с HLA и контролирует специфический синтез антител IgE (а возможно и IgG), а другая не связана с HLA и контролирует общий уровень сывороточного IgE. По данным R. Hamberger и соавт. (1984), D. Marsh и соавт. (1974, 1977) и других авторов, уровень IgE контролируется генетически (но не генами HLA), однако ассоциация высо-

кого уровня IgE с HLA-B8 и Dw2 обнаружена в более поздней работе D. Marsh и соавт. (1981).

Имеется также ряд работ, прямо демонстрирующих влияние генов HLA на восприимчивость к бронхиальной астме. По данным E. Thorsby и соавт. (1971), J. Soothill (1976), G. Rachelefsky и соавт. (1977), у носителей гаплотипа A1, B8 увеличивается вероятность развития астмы, причем, по мнению E. Thorsby и соавт., данный гаплотип ассоциируется с неаллергической (эндогенной) астмой. Вместе с тем A. Dasgupta и соавт. (1977) обнаружили у больных астмой увеличение встречаемости антигенов A1 и снижение B8. M. Morris и соавт. (1972) обследовали 100 астматиков и обнаружили увеличение частоты встречаемости гаплотипа A1B8 при эндогенной и уменьшение встречаемости антигена B12 при экзогенной астме (однако эти изменения были статистически недостоверными). В другой работе M. Morris и соавт. (1980) приводятся результаты обследования 103 больных астмой и 100 здоровых доноров. Было установлено, что у больных аллергической (экзогенной) астмой увеличена частота встречаемости антигена B12 (46%, в контроле 29%), что возможно свидетельствует о связи B12 с продукцией антител IgE. Частота встречаемости B12 была в 3 раза увеличена также у больных с антителами к *Asp. fumigatus*. У этих же больных имеет место уменьшение встречаемости антигенов A3/B7/DR2, которые находятся в неравновесном сцеплении (24, 12 и 9% и соответственно 32, 26 и 24% в контроле).

По данным J. Brostoff и соавт. (1976), из 26 больных эндогенной астмой 21 (81%) были гомозиготны по HLA-Bw6 (по старой номенклатуре) ($p < 0,005$), относительный риск у гомозигот был в 5 раз выше, чем в популяции в целом. Половина этих больных имела дефект разных компонентов комплемента. В связи с вышеописанными данными интересно предположение, что аллели HLA могут функционировать в качестве рецепторов для компонентов комплемента на лимфоцитах [Arnaiz-Villena et al., 1978].

P. Ostergaard, J. Eriksen (1979) обследовали 57 детей, из них у 15 больных бронхиальной астмой (1-я группа) было резко снижено содержание IgA в сыворотке крови и слюне, 15 болели астмой (2-я группа) и у них обнаруживался нормальный уровень IgA, 7 имели селективный дефицит IgA и не страдали аллергическим заболеванием и 20 детей составили контрольную группу. 60% детей

1-й группы имели фенотип HLA-A1B8, в других группах — соответственно 27, 14 и 15%. У большинства больных 1-й группы определялся высокий уровень IgM и IgE, из них у 45 (33%) обнаруживались аутоантитела. Экземой и гломерулонефритом также чаще страдали дети 1-й группы. У детей других групп был нормальный уровень иммуноглобулинов (G, M, E) и отсутствовали аутоантитела.

D. Marsh и соавт. (1980) считают, что для больных бронхиальной астмой характерна ассоциация с HLA-B8 и гаплотипом DR3,B8,A1; аналогичные данные приводят также M. Hafez и соавт. (1984), которые наряду с этим обнаружили у больных астмой уменьшение частоты встречаемости HLA-Bw6. Эти же авторы отмечали, что у больных экзогенной астмой сибсов существенно увеличена частота конкордантности по генотипу HLA.

Вместе с тем в целом ряде работ не было обнаружено различий во встречаемости антигенов HLA у больных астмой и здоровых лиц [Bruce C. et al., 1976; Coulet M. et al., 1978; Flacherty D. et al., 1977, 1980; Turton C. et al., 1979; Brady R. et al., 1981; Gones D. et al., 1984].

Следует, однако, отметить, что в большинстве этих работ выборка была недостаточной для того, чтобы можно было сделать четкие выводы. Из работ по изучению роли HLA при бронхиальной астме, в которых были получены отрицательные результаты, можно отметить исследование D. Flaherty и соавт. (1980), которые провели типирование по 19 антигенам локуса HLA-A, по 20 антигенам локуса HLA-B и 5 антигенам локуса HLA-C 100 больных астмой с кожной аллергической чувствительностью и IgE-антителами (1-я группа), 87 больных астмой с длительным течением заболевания без аллергических проявлений (2-я группа) и 187 здоровых лиц. Не было обнаружено статистически достоверных различий во всех группах. Также не выявлено различий в фенотипе HLA в зависимости от возраста, в котором обнаружены первые признаки астмы, общего уровня сывороточного IgE и уровня специфических IgE-антител. Однако установлены различия в течении астмы у больных 1-й и 2-й группы.

В работах последних лет, выполненных на большом материале, роль генотипа HLA при бронхиальной астме была бесспорно подтверждена. По данным Л. Д. Серовой и соавт. (1980), обследовавших 88 больных бронхиальной астмой и 844 здоровых человека (русских, жителей Ленинграда), при бронхиальной астме имеет место статистически достоверное увеличение частоты встречаемости анти-

генов HLA-A2, Bw16, Bw21. Кроме того, было показано, что при легкой форме астмы увеличивается встречаемость антигенов A9, B7 и Bw21, а при тяжелом течении — A2 и Bw16; при инфекционно-аллергической астме преобладали антигены A1, A10, A11, Aw19, B8, Bw16, Bw22, B27, при смешанной — A2, A3, B12.

М. А. Петровой и Б. М. Усольцевым (1985) было изучено распределение антигенов системы HLA у 235 больных бронхиальной астмой по сравнению с 845 здоровыми лицами. Все обследованные были русскими, жителями Ленинграда. Показано, что у больных бронхиальной астмой чаще встречался целый ряд антигенов HLA (A2, B13, Bw21, Bw35). Помимо этих антигенов, у больных atopической формой заболевания была повышена частота встречаемости антигенов B5, B12 и B18, а у больных неатопической формой заболевания — B7 и B15. В то же время антигены B5, B12 и Bw22 были связаны с более легким течением заболевания, а при тяжелом течении заболевания увеличивалось число носителей антигенов Bw27, Bw35 и Bw40. По мнению авторов, различные сочетания приведенных выше антигенов объясняют выраженный клинический полиморфизм бронхиальной астмы от состояния предболезни до тяжелых форм заболевания.

Е. М. Платонов и Г. В. Семенов (1985) обследовали 189 больных астмой и 350 здоровых лиц. Среди них 66 страдали инфекционно-аллергической астмой — ИБА, 70 — atopической астмой — АБА, 53 человека — профессиональной астмой, индуцированной химическими веществами, — ХБА. В целом для бронхиальной астмы было характерно повышение частоты фенотипа A1, 9, B8, 40, при отсутствии B5, 27, B16, 18. ХБА ассоциировалась с антигеном B15, фенотипом A2, 9, гаплотипами A2,B15; A10,B15; A11,B8. ИБА ассоциировалась с антигеном B12, фенотипом B12, —, гаплотипами A9,B12; A1,B27. АБА ассоциировалась с гаплотипом A10,B27. Эти данные дают дополнительные сведения о гетерогенности бронхиальной астмы.

Таким образом, следует подчеркнуть, что сведения о роли HLA-генов в патогенезе бронхиальной астмы неоднородны. Кроме того, трудно сопоставить результаты, полученные в отечественных и зарубежных работах, так как за рубежом принята другая классификация этого заболевания. Вместе с тем следует отметить, что чаще всего авторы отмечают ассоциацию бронхиальной астмы с антигенами HLA-A1, B7, DR2, являющимися маркерами энергии (Т-клеточного дефекта), на фоне которого вполне ло-

гичным является развитие аллергии. Другими антигенами, часто встречающимися у больных бронхиальной астмой, являются HLA-B8, B12, DR3, которые, по данным литературы, также ассоциируются с патологией иммунитета.

В настоящее время имеются отдельные попытки и практического использования HLA-типирования. Т. Dewitte и соавт. (1986) считают, что HLA-типирование, в частности определение антигенов B12 и A1, может иметь прогностическое значение при астме, наличие антигена B12 может указывать на благоприятное течение, а A1 — наоборот.

Суммарные данные по распределению антигенов HLA у больных бронхиальной астмой и здоровых лиц в различных популяциях представлены в табл. 36.

Имеются отдельные работы, в которых были изучены ассоциации заболевания бронхиальной астмой с другими генетическими маркерами иммунной системы — аллотипами иммуноглобулинов.

Так, Н. Guirgis и соавт. (1985) определяли аллотипы иммуноглобулинов Gm(a), (x), (g), (f) и (b) в 5 семьях, в которых был один или более больных астмой (в этих семьях были также больные сенной лихорадкой и/или экземой), и в 5 семьях, где не было больных астмой или другими атопическими заболеваниями (в каждой семье было от 7 до 13 членов). Установлено, что по крайней мере среди больных астмой, сенной лихорадкой и экземой была статистически достоверно увеличена частота гетерозиготных индивидуумов. Более того, у здоровых членов 5 семей основной группы по сравнению с семьями контрольной группы отмечено увеличение частоты гетерозиготности ($\chi^2 = 19,08$; $p < 0,001$). Была также обнаружена положительная корреляция между реакцией на ингаляцию метахолина и гетерозиготными фенотипами. Наибольшая чувствительность была у лиц с фенотипами *zahg/fb*, ниже — *zag/fb* и еще ниже — *zahg*. В целом больные и здоровые лица из семей астматиков имеют существенные различия в распределении Gm-фенотипов по сравнению с «нормальными» семьями. Особенно это касается увеличения числа гетерозигот в 1-й группе семей. В другой работе этих же авторов [Guirgis H. et al., 1986] по результатам обследования 13 семей (123 человека), в которых были больные астмой, и 9 контрольных семей (78 человек) подтверждены описанные выше данные и вновь особое внимание обращено на то, что частота гетерозигот в семьях, где обнаружены больные астмой и сенной лихорадкой, была значительно больше, чем в «здоровых» семьях ($p < 0,005$).

Антигены HLA у больных бронхиальной астмой

Этническая принадлежность	Число обследованных	Антигены, с которыми выявлена положительная ассоциация	p
Европеоиды	—	A1, B8	
Англичане	26 больных	Bw6	p<0,005
Европеоиды	100 больных	A1, B8	Недостаточно
Европеоиды	22 больных 69 здоровых	Не обнаружено	
Датчане	73 больных 20 здоровых	A1, B8	—
Европеоиды	122 больных 167 здоровых	Не обнаружено	
Русские	88 больных 844 здоровых	A2, Bw16, Bw21	—
Европеоиды	187 больных 187 здоровых	Не обнаружено	
Европеоиды	—	B8	—
Европеоиды	103 больных 100 здоровых	B12	Недостаточно
Чехи	125 больных	A1, B8, A3, B7, A2, B12	— — —
Европеоиды	Семейные исследования	B8	—
Европеоиды	12 больных 23 здоровых	Не обнаружено	—
Русские	235 больных 845 здоровых	A2, B12, Bw21, Bw35	—
Белорусы	189 больных 350 здоровых	A1, 9 B8, 40	p<0,05 p<0,05
Французы	—	A2	—
Французы	21 больной	A1 B12	p<0,02 p<0,001
Европеоиды	22 больных 69 здоровых	Не обнаружено	—

Таблица 36

Автор, год публикации
Е. Thorsby и соавт. (1971); J. Soothill (1971, 1976); G. Ra- chelefsky и соавт. (1977)
J. Brostoff и соавт. (1976)
M. Morris и соавт. (1977)
D. Flaherty и соавт. (1978)
P. Ostergaard, J. Eriksen и со- авт. (1979)
C. Turton и соавт. (1979)
Л. Д. Серова и соавт. (1980)
D. Flaherty и соавт. (1980)
D. Marsh и соавт. (1980)
M. Morris и соавт. (1980)
V. Zavazal, D. Bufkova (1983)
M. Hafes и соавт. (1984)
D. Jones и соавт. (1984)
М. А. Петрова, М. Усольцева (1985)
Е. М. Платков, Г. В. Семенов (1985)
G. De Montis и соавт. (1985)
J. De Witte и соавт. (1986)
D. Flaherty и соавт. (1987)

Имеется также ряд работ, в которых были изучены особенности распределения других генетических маркеров крови у больных бронхиальной астмой.

I. Wartenberg и соавт. (1979) определяли группы крови (ABO, Rh) у 471 ребенка, больного бронхиальной астмой, и их родителей (942 человека), контролем служили результаты обследования 475 здоровых детей той же национальности. Было обнаружено повышение частоты группы АВ и снижение 0 у матерей больных астмой детей и увеличение частоты группы В у больных детей. Однако изменения не были столь существенными, чтобы можно было говорить о связи изученных групп крови с заболеванием.

О. Г. Родцевич и Т. Н. Суховатых (1984) обнаружили достоверную ассоциацию заболевания бронхиальной астмой с гетерозиготным генотипом MN.

R. Ronchetti и соавт. (1984) изучили фенотипы аденозиндезаминазы (АДА) у 291 ребенка, больного бронхиальной астмой, в возрасте от 1 мес до 15 лет. Было обнаружено снижение частоты фенотипа АДА 2-1 у больных по сравнению со здоровыми, эта закономерность особенно была выражена у детей старше 5 лет с атопической формой астмы.

Значительное число работ посвящено изучению особенностей распределения у больных

астмой генетических вариантов α_1 -антитрипсина. У больных астмой и астмондным бронхитом повышена частота вариантов Pi (MZ, MS, ZZ, SS). P. Agnaud и соавт. (1976) обнаружили значительное увеличение редких фенотипов Pi (MZ, ZZ, ZS) у больных астмой (22,5%) по сравнению с контрольной популяцией, причем высокой их частота была у больных неатопической астмой (46,15%), тогда как при atopической астме соответствующий показатель не отличался от контрольной популяции. T. Hyde и соавт. (1979) указывают, что редкие фенотипы MZ, MS чаще обнаруживаются у больных, плохо реагирующих на бронходилатацию (у этих больных очень высока также частота заболевания «патологией бронхов» среди родителей и пра-родителей). Однако A. Szczeklik и соавт. (1974), R. Katz и соавт. (1976), L. Inselman и соавт. (1978) не обнаружили различий в фенотипах Pi у больных астмой и здоровых лиц. Весьма вероятно, что увеличение частоты редких вариантов Pi у больных астмой связано с тем, что среди них велика пропорция лиц с хроническим обструктивным бронхитом и эмфиземой.

Таким образом, результаты исследований, описанных в данном разделе, однозначно свидетельствуют о роли наследственных факторов в патогенезе бронхиальной астмы. При этом, вероятно, важными факторами, определяющими предрасположенность к бронхиальной астме, являются генетические системы, оказывающие влияние на восприимчивость к болезням через иммунологические механизмы. В данной ситуации речь, вероятно, не идет о каких-то генах, определяющих силу иммунного ответа на определенный антиген. Скорее, на возникновение этой патологии оказывает влияние какой-то универсальный механизм или несколько взаимодействующих механизмов, контролируемых главным комплексом гистосовместимости и локусами аллотипов иммуноглобулинов. Вместе с тем следует учитывать возможность того, что имеются разные виды бронхиальной астмы (разные заболевания со сходной клинической симптоматикой), восприимчивость к которым контролируется различными генетическими системами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авербах М. М., Литвинов В. И., Гергерт В. Я. и др. Иммунологические аспекты легочной патологии/Под ред. М. М. Авербаха.— М.: Медицина, 1980.— 279 с.
- Авербах М. М., Мороз А. М., Апт А. С. и др. Межлинейные различия чувствительности мышей к туберкулезу//Иммунология.— 1980.— № 2.— С. 41—42.
- Авербах М. М., Мороз М. М., Апт А. С., Никоненко Б. В. Иммуногенетика инфекционных заболеваний.— М.: Медицина, 1985.— 252 с.
- Алексеев Л. П. Строение главного комплекса гистосовместимости HLA//Иммунология.— 1985.— № 1.— С. 10—16.
- Алексеев Л. П. Биологическая роль системы HLA//Иммунология.— 1985.— № 3.— С. 5—11.
- Апт А. С., Никоненко Б. В., Мороз А. М., Авербах М. Г. Генетический анализ факторов, детерминирующих восприимчивость к туберкулезу//Бюл. exper. биол.— 1982.— № 12.— С. 83—85.
- Апт А. С., Мороз А. М., Никоненко Б. В. и др. Воздействие специфической аллоантисыворотки против Т-супрессоров на показатели клеточного иммунитета при экспериментальном туберкулезе у мышей//Иммунология.— 1984.— № 5.— С. 26—28.
- Березовский Б. А., Мостовой Ю. М., Пухлина Б. М. Генетические маркеры крови как информирующие факторы иммунологического статуса больного туберкулезом//Иммунология и иммуногенетика туберкулеза.— М., 1983.— Т. 37.— С. 39—42.
- Бочков Н. П., Гинтер Е. К. Генетические подходы к изучению хронических заболеваний человека//Тер. арх.— 1981.— № 11.— С. 3—6.
- Бочков Н. П., Захаров А. Ф., Иванов В. И. Медицинская генетика.— М.: Медицина, 1984.— 366 с.
- Василевский И. В., Суковатых Т. Н., Ростовцев В. Н. и др.— Некоторые вопросы семейного исследования бронхиальной астмы//Педиатрия.— 1986.— № 12.— С. 19—23.
- Гавалов С. М., Казначеева Л. Ф. Генетические аспекты регуляции тонуса бронхов//Всероссийский съезд медицинских генетиков, 1-й.— М., 1983.— С. 74—75.
- Гембицкая Т. Е. Генетические аспекты в пульмонологии//Клин. мед.— 1983.— № 3.— С. 9—13.
- Гинтер Е. К. Генетико-эпидемиологический подход к решению проблем клинической генетики//Вестн. АМН СССР.— 1982.— № 6.— С. 13—17.
- Годес Ю. Э., Мишина Ф. М. Заболеваемость туберкулезом легких лиц с различными группами крови//Пробл. туб.— 1980.— № 3.— С. 33—35.
- Григорьян В. А., Клонда Н. А., Бугай Б. Т. Соотношение клинико-генеалогических данных и протеазингибиторной активности сыво-

- ротки крови больных хронической пневмонией//Клин. мед.— 1982.— № 11.— С. 35—38.
- Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика.— М.: Медицина, 1983.— 208 с.
- Зарецкая Ю. М., Абрамов В. Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека.— М.: Медицина, 1986.— 175 с.
- Зогиков Е. А. Антигенные системы человека и гомеостаз.— М.: Наука, 1982.— 236 с.
- Кетова Н. А. Фенотип HLA-DR и гаплотипы DRB у больных саркоидозом//Пробл. туб.— 1988.— № 12.— С. 49—50.
- Ленц В. Медицинская генетика: Пер. с нем.— М.: Медицина, 1984.— 447 с.
- Лильиел Е. Т., Богомазов Е. А., Гофман-Кадошников П. Б. Медицинская генетика для врачей.— М.: Медицина, 1983.— 144 с.
- Литвинов В. И., Чуканова В. П., Маленко А. Ф. и др. Проблемы иммуногенетики болезней легких//Сборник трудов Центр. науч.-исслед. ин-та туберкулеза.— 1983.— Т. 37.— С. 16—19.
- Литвинов В. И., Поспелов Л. Е., Маленко А. Ф. Система HLA и болезни легких//Пробл. туб.— 1984.— № 9.— С. 69—75.
- Литвинов В. И., Серова Л. Д., Поспелов Л. Е. и др. Определение HLA-DR — фенотипа в качестве критерия прогноза течения туберкулеза//Иммунология.— 1988.— № 4.— С. 82—83.
- Литвинов В. И., Чуканова В. П., Поспелов Л. Е. и др. Роль иммуногенетических факторов при легочной патологии//Всесоюзный съезд фтизиатров, 10-й.— Харьков, 1986.— С. 71—71.
- Михей Л. В., Мостовой Ю. М., Кандыбальский В. В. и др. Изучение некоторых генетических признаков у больных хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания//Основные направления совершенствования профилактики, диагностики и лечения заболеваний легких.— Киев, 1985.— С. 197—198.
- Мороз А. М., Алт А. С., Никоненко Б. В. Иммуногенетические механизмы резистентности к туберкулезу у мышей//Пробл. туб.— 1983.— № 9.— С. 49—52.
- Никоненко Б. В., Межлумова М. Б., Мороз А. М., Алт А. С. Генетическая рестрикция гиперчувствительности замедленного типа к туберкулину у мышей//Генетика.— 1988.— Т. XXIV, № 9.— С. 1707—1709.
- Петров Р. В., Ковальчук Л. В., Соколова Е. В. и др. Генетический контроль выработки лимфокина, ингибирующего миграцию макрофагов у мышей//Генетика.— 1980.— № 10.— С. 1825—1833.
- Петров Р. В., Хаитов Р. М., Манько В. М., Михайлова А. А. Контроль и регуляция иммунного ответа.— Л.: Медицина, 1981.— 311 с.
- Петрова М. А., Усольцев Б. М. К вопросу о возможности прогнозирования угрозы развития и характера течения бронхиальной астмы//Новое в этиологии, патогенезе, клинике, лечении и профилактике предастмы и бронхиальной астмы.— Л., 1985.— С. 11—13.
- Платков Е. М., Семенов Г. В., Левин В. И. Антигены HLA у больных с разными формами бронхиальной астмы//Иммунология.— 1985.— № 2.— С. 59—61.
- Покровский В. И., Авербах М. М., Литвинов В. И. и др. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс.— М.: Медицина, 1979.— 280 с.
- Поспелов Л. Е. HLA—D/DR-локус: структура, функция и роль при инфекционных болезнях//Журн. микробиол.— 1984.— № 11.— С. 14—20.

- Поспелов Л. Е., Аннадурдыев С. Д., Серова Л. Д. и др. Иммунологическое и иммуногенетическое обследование ревакцинированных БЦЖ и подростков//Пробл. туб.—1986.—№ 2.—С. 17—21.
- Поспелов Л. Е., Серова Л. Д., Маленко А. Ф. и др. Изучение связи распределения антигенов локуса HLA-DR и туберкулеза в различных популяциях//Пробл. туб.—1987.—№ 10.—С. 54—56.
- Путов Н. В., Бобков А. Г., Қанаев Н. Н. и др. Руководство по пульмонологии/Под ред. Н. В. Путова.—Л.: Медицина, 1984.—504 с.
- Путов Н. В., Илькович М. М. Фиброзирующие альвеолиты.—Л.: Медицина, 1986.—167 с.
- Родцевич О. Б., Суковатых Т. Н. Конституциональные особенности детей, страдающих бронхиальной астмой//Педиатрия.—1984.—№ 10.—С. 26—28.
- Садыков А. С., Поспелов Л. Е. Взаимосвязь генетических маркеров (антигенов HLA и вариантов гаптоглобина) и течение фиброзно-кавернозного туберкулеза легких//Терапевтический архив.—1988.—Т. LX, № 11.—С. 97—100.
- Сергеев А. С. Генетические модели распространенных заболеваний//Вестн. АМН СССР.—1983.—№ 6.—С. 81—87.
- Серебровская Т. В., Липский П. Ю. Уровни наследственной обусловленности функциональных показателей кардиореспираторной системы человека//Физиол. журн.—1982.—№ 3.—С. 270—273.
- Середа Е. В., Ивашкина Т. Д., Алимова М. М. Изучение генотипов гаптоглобина сывороток крови у детей с первичным туберкулезом и заболеванием органов дыхания неспецифической этиологии//Пробл. туб.—1973. № 8.—С. 36—38.
- Серова Л. Д., Услоцев Б. М., Мишина Л. В., Шабалин В. Н. Распределение антигенов системы HLA у больных бронхиальной астмой//Клин. мед.—1980.—№ 12.—С. 74—78.
- Слепова Р. И., Крыева Х. Г. Группы крови у больных туберкулезом органов дыхания//Казан. мед. журн.—1983.—№ 1.—С. 9—11.
- Созыкин В. Л., Тарасов А. И., Ефашкина Т. А. Возникновение и течение туберкулеза органов дыхания у людей с разными группами крови//Пробл. туб.—1980.—№ 3.—С. 30—33.
- Старожинская Т. А., Зосимов А. Н., Ходзицкая В. К. Особенности дерматоглифики у подростков, больных туберкулезом легких//Врач. дело.—1984.—№ 7.—С. 47—49.
- Тернер-Уорвик М. Иммунология легких.—М.: Медицина, 1982.—336 с.
- Титов Л. П. Фенотипы третьего компонента комплемента С3, гаптоглобина, изоантигенов АВ0 и показатели иммунитета у больных хроническими инфекциями дыхательных путей//Всероссийский съезд медицинских генетиков, 1-й.—М., 1983.—С. 330—331.
- Убайдуллаев А. М., Махмудова Д. Х., Якимова М. А. Вопросы наследственности и роль кровнородственных браков в развитии и течении бронхиальной астмы//Тер. арх.—1982.—4.—С. 64—66.
- Хартер П. Практическое медико-генетическое консультирование.—М.: Медицина, 1984.—307 с.
- Ходжаева Р. А. Частота отдельных типов гаптоглобинов у больных туберкулезом легких с учетом особенностей течения процесса//Мед. журн. Узбекистана.—1985.—№ 8.—С. 43—46.
- Хоменко А. Г., Авербах М. М., Қаланходжаев А. А. и др. Распределение антигенов системы HLA у больных туберкулезом//Тер. арх.—1981.—№ 9.—С. 135—138.
- Хоменко А. Г., Литвинов В. И., Чуканова В. П. и др. Антигены комплекса HLA у больных туберкулезом и здоровых лиц в различных популяциях//Иммунология.—1985.—№ 1.—С. 22—24.

- Хоменко А. Г., Поспелов Л. Е., Маленко А. Ф. и др. Антигены HLA при болезнях легких//Тер. арх.—1985.— № 3.— С. 77—80.
- Хоменко А. Г., Литвинов В. И., Поспелов Л. Е. и др. Семейный анализ сцепления генов комплекса HLA и восприимчивость к туберкулезу//Иммунология.—1986.— № 2.— С. 74—76.
- Хоменко А. Г., Литвинов В. И., Чуканова В. П. Роль наследственных факторов при легочной патологии//Вестн. АМН СССР.—1986.
- Чуканова В. П. Роль наследственных факторов в возникновении и течении туберкулеза легких//Всесоюзный съезд фтизиатров, 10-й: Тезисы докладов.— Киев, 1986.— С. 67—68.
- Чуканова В. П., Сергеев А. С., Мороз А. М., Гафуров К. Г. Роль наследственных факторов при туберкулезе//Пробл. туб.—1981.— № 11.— С. 46—50.
- Al-Arif L., Affronti L. F., Goldstein R. Predisposition a la tuberculose et antigenes HLA dans une population noire de Washington/D. C.//Bull. Union int. contre Tuberc.—1979.— Vol. 54, N 2.— P. 151—159.
- Amaral-Margnes R., Avila R., Geada H. et al. Alfa-one antitrypsine phenotypes and inhalatory pulmonary pathology//Broncho-Pneumologie.—1980.— Vol. 30, N 6.— P. 529—536.
- Astembroski J. A., Beaty T. H., Cohen B. H. Variance components analysis of forced expiration in families//Amer. J. Med. Genet.—1985.— Vol. 21, N 4.— P. 741—753.
- Beck W. Differential function of the phosphoglucomutase isozymes PGM₁ and PGM₂//Hum.—Genet.—1979.— Vol. 50.— P. 93—100.
- Beekman G., Stjeruberg N. L., Eklund A. Is the PIF allele of α_1 -antitrypsin associated with pulmonary disease?//Clin. Genet.—1984.— Vol. 25, N 6.— P. 491—495.
- Beigel A., Lehmann H., Westphal E. Histocompatibilitäts smuster (HLA-antigene) bei Wegenerscher granulomatose//Arch. Otorhinolar.—1981.— Bd 233, N 2.— S. 157—160.
- Begin R., Menard H., Decaril F. et al. Emmunogenetics factor as determinants of asbestosis//Lang.—1987.— Vol. 165, N 3.— P. 159—163.
- Bitterman P. B., Crystal R. G. Is there a fibrotic gene?//Chest.—1980.— Vol. 78, N 4.— P. 549—550.
- Bothamley G., Swanson Beck T., Schrender G. et al. Association of tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis-specific antibody levels with HLA//J. Infection Dis.—1989.— In press.
- Bourassa D., Forget A. Cellular immune response to Mycobacterium bovis (BCG) in genetically-susceptible and resistant congenic mouse strains//Clin. exp. Immunol.—1985.— Vol. 62.— P. 31—38.
- Bourassa D., Forget A. Dissociation between different parameters of cell-mediated immunity in genetically susceptible and resistant congenic mouse strains during infection with a low dose of BCG Montreal//Genetic control of host resistance to infection and malignancy/Eds. E. Skamene.— New York, 1985.— P. 279—284.
- Bowman B. H., Barnett D. R., Coppenhaver D. A transferrin variant in a kindred with cystic fibrosis//Hum. Hered.—1981.— Vol. 31.— P. 248—251.
- Boyd J. E., Collings P., Crofton P. M. et al. Alpha-1-antitrypsin and lung function in British coalminers//Brit. J. industr. Med.—1984.— Vol. 41, N 4.— P. 455—458.
- Brantly M., Miller B. et al. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alfa-1-antitripsin deficiency of adults with pulmonary symptoms//Amer. Rew. Respir. Dis.—1988.— Vol. 137.— P. 327—336.

- Callis A. H., Schrier D. J. Immunogenetics of BCG-induced anergy in mice. Control by Igh- and H-2 linked genes//Immunology.—1983.—Vol. 49.—P. 609—616.
- Buchino J. S., Keenan W., Algren T. et al. Familial desquamative interstitial pneumonitis occurring in infants//Amer. J. Med. Genet.—1987.—Vol. 3.—P. 285—291.
- Cervera I. Major-histocompatibility system and complotype in sarcoidosis//Arch. Invest. Med.—1984.—Vol. 15, N 2.—P. 119—131.
- Chakraborty A. K. Disease due to mycobacterium intracellulare Its possible association with human leukocyte antigens//Rev. Infect. Dis.—1981.—Vol. 3, N 5.—P. 1060—1063.
- Charpin J. Genetic factors in the pathogenesis of asbestosis//Bull. Acad. nat. Med. (Paris).—1981.—Vol. 165, N 1.—P. 47—49.
- Chen Hong Kwang, Khan S., Ende N. et al. The HLA-A, B and DR phenotypes and tuberculosis//Amer. Rev. Resp. Dis.—1985.—Vol. 132.—P. 382—385.
- Cheorgin M., Moitar D., Legoeur H. et al. Resistance of high and low antibody responder lines of mice to the growth of avirulent (BCG) and Virulent (H₃₇Rv) strains of mycobacteria//Clin. exp. Immunol.—1985.—Vol. 59.—P. 177—184.
- Cockcroft D. W., Tennant R. K., Horne S. L. Pulmonary emphysema associated with the PZ alpha 1-antitrypsin phenotype//Can. med. Ass. J.—1981.—Vol. 124.—P. 737—742.
- Cohen B. H. Chronic obstructive pulmonary disease: a challenge in genetic epidemiology//Amer. J. Epidem.—1980.—Vol. 112, N 2.—P. 274—288.
- Cohen B. H., Bias W. B., Chase G. A. et al. Is ABH nonsecretor status a risk factor for obstructive lung disease//Amer. J. Epidem.—1980.—Vol. 111, N 3.—P. 285—291.
- Cox R. A., Arnold D. R., Cook D., Lundberg D. I. HLA phenotypes in Mexican Americans with tuberculosis//Amer. Rev. resp. Dis.—1982.—Vol. 126.—P. 653—655.
- Cox R. A., Downs R. E. et al. Immunogenetic analysis of human tuberculosis//J. Infect. Dis.—1988.—Vol. 158, N 6.—P. 1302—1307.
- Curtis J., Curtis C. F., Barton N. H. Methodology for testing the hypothesis of single locus control of host resistance//Progress in leukocyte biology.—New York, 1985.—Vol. 3.—P. 65—70.
- Darke C., Wagner M. M. F., Nuki G. et al. HLA-A, B and -DR antigens and properdin factor B allotypes in Caplan's syndrome//Brit. J. Dis. Chest.—1983.—Vol. 77, N 3.—P. 235—242.
- Dausset J., Contu L. The MHC and immune response in man//International congress of immunology, 4th.—Paris, 1980.—P. 513—529.
- Demirel A. H., Gunalp A. HLA antigen distribution in tuberculosis//Mikrobiyol Bull.—1983.—Vol. 17, N 1.—P. 28—36.
- Denis M., Forget A., Pelletier M. et al. Control of the Bcg gene of early resistance in mice to infection with BCG substrains and atypical mycobacteria//Clin. exp. Immunol.—1986.—Vol. 63, N 3.—P. 517—525.
- Devor E. J., Crawford M. H. Family resemblance for normal pulmonary function//Ann. Hum. Biol.—1984.—Vol. 11, N 5.—P. 439—448.
- Dewitte J., Ferec C., Proust A. et al. Correlation between the HLA system and the prognosis of asthma. Preliminary results//Presse Med.—1986.—Vol. 15, N 28.—P. 1332—1332.
- Diaz de la Vega V., Bialostosky D., Zupi E. et al. Familial pigeon breeder's disease possible association to HLA-Bw 40 antigen//Rev. Invest. Clin.—1980.—Vol. 32.—P. 401—407.

- Eden W. van, De Vries R. R. P., Van Rood J. J. HLA and infections disease//Human genetics. Part. B. Medical aspects.—New York, 1982.—P. 37—54.
- Elkon K. B., Sutherland D. C., Rees A. J. HLA antigen frequencies in systemic vasculitis, increase in HLA-Dr2 Wegeners granulomatosis//Arthr. and Rheum.—1983.—Vol. 26, N 1.—P. 102—105.
- Festing M. F. W. Strategy in the use of inbred strains//Progress in leukocyte biology.—New York, 1985.—Vol. 3.—P. 19—30.
- Fodelgo I. Serum levels of alpha 1-antitrypsin and P₁ types in children with bronchiolitis//Helv. paediat. Acta.—1980.—Vol. 35, N 5.—P. 471—476.
- Flaherty D. K., Braun Sh. R., Marx J. J. et al. Serologically detectable HLA-A, B, and C loci antigens in farmer's lung disease//Amer. Rev. resp. Dis.—1980.—Vol. 129.—P. 437—443.
- Fleetham J. Familial aspects of ventilatory control in patients with chronic obstructive pulmonary disease//Amer. Rev. resp. Dis.—1984.—Vol. 129.—P. 3—7.
- Forget A., Skamene E., Gros P. et al. Differences in response among inbred mouse strains to infection with small doses of mycobacterium bovis BCG//Infect. Immunol.—1981.—Vol. 32.—P. 42—47.
- Forget A., Skamene E. Genetic regulation of early host defence mechanisms controlling mycobacterial infection//Genetic control of host resistance to infection and malignancy/Ed. E. Skamene.—New York.—1985.—P. 265—277.
- Gardner T. H., Kennedy G., Hamblin A. et al. HLA associations in sarcoidosis: a study of two ethnic groups//Thorax.—1984.—Vol. 39, N 1.—P. 19—22.
- Goto Y., Nakamura R. M., Takahashi H. et al. Genetic control of resistance to Mycobacterium intracellulare infection in mice//Infect. Immun.—1984.—Vol. 46.—P. 135—140.
- Graczyk J., Juchniewicz M., Pawlowska I. Role of genetic factors in respiratory tract diseases//Pneumonol. Pol.—1981.—Vol. 49, N 10.—P. 731—737.
- Grange I. M., Raddjito T., Beek J. S. et al. Haptoglobin an immunoregulatory role in tuberculosis?//Tubercle (Edinb.).—1985.—Vol. 66.—P. 41—47.
- Greally M., Jagoe W., Greally J. The genetics of asthma//Jr. Med. J.—1982.—Vol. 75, N 11.—P. 403—405.
- Gros P., Skamene E., Forget A. Genetic control of natural resistance to Mycobacterium bovis (BCG) in mice//J. Immunol.—1981.—Vol. 127.—P. 2417—2421.
- Gros P., Skamene E., Forget A. Cellular mechanisms of genetically controlled host resistance to Mycobacterium bovis (BCG)//J. Immunol.—1983.—Vol. 131.—P. 1966—1972.
- Guirgis H., Townley R., Schanfield M. Methacholine inhalation and Gm allotypes in familial asthma//J. Asthma.—1984.—Vol. 21, N 1.—P. 1—8.
- Hafez M., Zedan M., El-Shennawy F. et al. HLA-antigens and extrinsic bronchial asthma//J. Asthma.—1984.—Vol. 21, N 4.—P. 259—263.
- Hafez M., El-Salab Sh., El-Shennawy F. et al. HLA-antigens and tuberculosis in the Egyptian population//Tubercle (Edinb.).—1985.—Vol. 66.—P. 35—40.
- Hedfors E., Lindström F. HLA-B8/DR3 in sarcoidosis. Correlation to acute onset disease with arthritis//Tiss. Antigens.—1983.—Vol. 22, N 3.—P. 200—203.

- Hillerdal G. F., Sjöfvenberg T. HLA-B27: a risk factor for lung disease?//Lancet.—1983.—Vol. 19.—Vol. 2, N 8360.—P. 1195.
- Hirshman C. A., Downes H., Veith L. Familial bronchial hyperreactivity//Anesthesiology.—1984.—Vol. 61, N 3.—P. 492—494.
- Hopkins G. O. Multiple joint tuberculosis presenting as HLA-B27 disease//Postgrad. Med. J.—1983. Vol. 59, N 688.—P. 113—115.
- Horslev-Petersen K., Helin P. HLA-B27: a risk factor for lung disease//Lancet.—1984.—Vol. 14.—Vol. 1, N 8368.—P. 104.
- Hube R. M., Benoze K., König G. et al. Alpha₁-Antitrypsin-Phänotyp bei bronchopulmonalen Erkrankungen//Atemwegs u. Lungenkr.—1982.—Bd 8, N 5.—S. 283—284.
- Hurtel B., Hurtel M., Lagrange P. Genetic control of tuberculin DTM time course in mice, correlation with natural and acquired resistance against BCG//Genetic control of host resistance to infection and malignancy/Eds. E. Skamene et al.—New York, 1985.—P. 305—312.
- Huygen K., Palfleit K. Strain variation in IFN- γ production of BCG-sensitized mice challenge with PPD//Cell. Immunol.—1984.—Vol. 85.—P. 75—81.
- James D. G. Immunology of sarcoidosis//Amer. J. Med.—1982.—Vol. 72, N 1.—P. 5—8.
- Javaheri S. M., Lederer D. H., Pella J. A. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in monozygotic twins. The importance of genetic predisposition//Chest.—1980.—Vol. 78, N 4.—P. 591—594.
- Jiang Z. F., Aw J. B., Sun Y. P. et al. Association of HLA-Bw35 with tuberculosis in the Chinese//Tiss. Antigens.—1983.—Vol. 22, N 1.—P. 86—88.
- Johannsen R. HLA and disease associations//Immunol. Pol. 1981.—Vol. 5, N 4.—P. 331—345.
- Johnson S. C., Zwilling B. S. Continued expression of Ia antigens on BCG activated macrophages//J. Leukocyte. Biol.—1984.—Vol. 36.—P. 118—128.
- Kagamimori S., Robson J. M., Heywood C. et al. Genetical and environmental determinants of the cardio-respiratory response to submaximal exercise — a six-year follow-up study of twins//Amer. Hum. Biol.—1984.—Vol. 21.—P. 29—38.
- Karsh J., Moutsopoulos H. M., Vergalla J. et al. Protease inhibitor phenotypes and pulmonary disease in patients with Sjögren's syndrome//Respiration.—1981.—Vol. 41.—P. 60—65.
- Kaslow R. A., Shaw S. The role of histocompatibility antigens (HLA) in infection//Epidem. Rev.—1981.—Vol. 3.—P. 90—114.
- Kauffmann F. Genetics of chronic obstructive pulmonary diseases. Searching for their heterogeneity//Clin. Resp. Physiol.—1984.—Vol. 2.—P. 163—210.
- Kawakami Y., Grieb T., Shida A. et al. Familial factors affecting arterial blood gas values and respiratory chemosensitivity in chronic obstructive pulmonary disease//Amer. Rev. resp. Dis.—1982.—Vol. 125, N 4.—P. 420—425.
- Kawakami Y., Shida A., Yamamoto H. et al. Pattern of genetic influence on pulmonary function//Chest.—1985.—Vol. 87, N 4.—P. 507—511.
- Kleiner A. I. The role of hereditary factors in dust-induced bronchitis//Gig. Tr. Prof. Zabol.—1988.—Vol. 1.—P. 24—26.
- Kolek V. Genetic aspects of sarcoidosis//Cas. Lek. ces.—1986.—Vol. 125, N 26.—P. 798—802.

- Koskinen H., Tjilikainen A., Nordman H. Increased prevalence of HLA-Aw19, and of the phenogroup Aw19, B18 in advanced silicosis//Chest.—1983.—Vol. 83, N 6.—P. 848—852.
- Kuni Kane H., Abe Sh., Tsuneta Y. et al. Role of HLA-DR antigens in Japanese patients with sarcoidosis//Amer. J. Respir. Dis.—1987.—Vol. 135.—P. 688—691.
- Kusber M. HLA-A, B, C und DR Antigene bei exogen-allergischer Alveolitis-Assoziation mit HLA-DRw6//Prax. Pneumol.—1985.—Bd 39, N 10.—S. 356—359.
- Lagrange P. H., Hurtrel B., Brandely M. Immunological mechanisms controlling mycobacterial infections//Bull. Europ. Physiopath. Resp.—1983.—Vol. 19, N 2.—P. 162—172.
- Lewitter F. I., Tager I. B., Tishler P. V. et al. Genetic and environmental determinants of level of pulmonary function//Amer. J. Hum. Genet.—1983.—Vol. 35, N 6.—P. 84—86.
- Libby D. M., Gibopsy A., Etino M. et al. Immunogenetic and clinical findings in idiopathic pulmonary fibrosis. Association with the B-Cell alloantigen HLA-DR2//Amer. Rev. resp. Dis.—1983.—Vol. 127.—P. 618—622.
- Longo G., Strinati R., Poli F. et al. Genetics factors in nonspecific bronchial hyperreactivity. An epidemiologic study//Amer. J. Dis. Child.—1987.—Vol. 141, N 38.—P. 331—334.
- McDevitt H. O. The HLA system and its relation to disease//Hosp. Pract. (Off.).—1985.—Vol. 20, N 7.—P. 57—72.
- Marsh D. G., Meyers D. A., Freidhoff L. R. et al. Association of HLA phenotypes A1, B8, Dw3, B7, Dw2 with allergy//Int. Arch. Allergy.—1981.—Vol. 66, N 1.—P. 48—50.
- Menkes H. A., Cohen B. H., Levy D. A. et al. Genetic factors in chronic obstructive lung disease//Bull. Europ. Physiopath. Resp.—1980.—Vol. 16.—Suppl.—P. 357—366.
- Mentech M. S., Pearson D. Y., Elliot J. A. et al. Correlation of Gm allotype with the incidence of anti IgG antibody in coal workers pneumoconiosis//Clin. Immunol.—Immunopath.—1980.—Vol. 17, N 2.—P. 274—279.
- Mitsuyasu K., Oshima S. Studies on the serum- α_1 antitrypsin in healthy people and patients with respiratory disease//Bull. Chest. Dis.—1981.—Vol. 14.—P. 15—21.
- Mouton D., Stiffel C., Biozzi G. Genetic factors of immunity against infection//Ann. Inst. Pasteur.—1985.—Vol. 136D, N 2.—P. 131—141.
- Muers M. F., Faux J. A., Ting A. et al. HLA-A, B, C and HLA-DR antigens in extrinsic allergic alveolitis (budgerigar fancier's lung disease)//Clin. Allergy.—1982.—Vol. 12.—P. 47—53.
- Neville E., Geraint J. D., Brewerton D. A. et al. HLA antigens and clinical features of sarcoidosis//Sarcoidosis/Ed. J. Williams W.—New York, 1980.—P. 20—20.
- Newack D., Goebel K. Genetic aspects of sarcoidosis: HLA-DR specifications and a family study//Arch. Int. Med.—1987.—Vol. 147.—P. 481—483.
- Newill C., Johns C., Cohen B. et al. Sarcoidosis. HLA and immunoglobulin markers in Baltimore Blacks//Bull. Europ. Physiopath. Resp.—1981.—Vol. 17, N 5.—P. 47.
- Nickonenko B. V., Apt A. C., Moroz B. M. et al. Genetic analysis of susceptibility of mice to H₃₇Rv tuberculosis infection: sensitivity versus relative resistance//Genetic control of host resistance to infection and malignancy/Ed. E. Skamene.—New York, 1985.—P. 291—298.

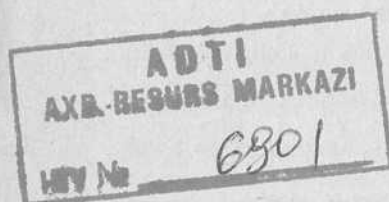
- Norum R. A., Bearn G., Briscoe W. A. et al. Alpha-1-antitrypsin and disease//Mt. Sinai. J. Med.—1977.—Vol. 44.—P. 821—827.
- Nowack D., Goebel K. M. Genetische und diagnostische Bedeutung der HLA-merkmale bei der Sarkoidose//Schweiz. med. Wschr.—1986.—Bd 115.—S. 1479—1480.
- Noweir M. H., Moselhi M., Amine B. K. Role of family susceptibility, occupational and family histories and individuals blood groups in the development of silicosis//Brit. J. industry. Med.—1980.—Vol. 37, N 4.—P. 399—404.
- Olenchock S. A., Heise E. R., Marx J. J. et al. HLA-B8 in sarcoidosis//Ann. Allergy.—1981.—Vol. 47.—P. 151—153.
- Ondrasik M., Bosák V., Nyulassy S. et al. Homozygoti pre antigen HLA-B27//Bratisl. lek listy.—1981.—Vol. 75, N 5.—P. 584—588.
- Orme J. M., Stokes R. W., Collins F. M. Only two out of fifteen BCG-strains follow the Bcg pattern//Progress in leukocyte biology.—New York, 1985.—Vol. 3.—P. 285—290.
- Papuha S. S., Wentzel T., Behjati F. et al. Human leukocyte antigens and circulating immunoglobulin levels in indian patients with pulmonary tuberculosis//Tubercle. (Edinb.).—1985.—Vol. 66.—P. 25—33.
- Pelletier M., Forget A., Bourassa D. et al. Immunopathology of BCG infection on genetically resistant and susceptible mouse strains//J. Immunol.—1982.—Vol. 129.—P. 2179—2185.
- Perl S. I., Russell B. A., Charlesworth J. A. et al. Goodpasture's (anti-GBM) disease and HLA-DRw2 (letter)//New Engl. J. Med.—1981.—Vol. 305.—P. 463—464.
- Rittner C., Sennekamp J., Mollenhauer E. et al. Pigeon breeder's lung: association with HLA-DR3//Tiss. Antigens.—1983.—Vol. 21, N 5.—P. 374—379.
- Ronchetti R., Lucarini N., Lucarelli P. et al. A genetic basis for heterogeneity of asthma syndrome in pediatric age. Adenosine deaminase phenotypes//J. Allergy.—1984.—Vol. 74, N 1.—P. 81—84.
- Rook G. A. W., Champion E. R., Steele J. et al. I-A restricted activation by T cell lines of anti-tuberculosis activity in murine macrophages//Clin. exp. Immunol.—1985.—Vol. 59, N 2.—P. 414—420.
- Rösinger N., Schneider M., Sennekamp J. et al. Erhöhte frequenz von HLA-DR3 bei Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis//Allergologie.—1983.—Bd 6, N 2.—S. 58—59.
- Rouchetti R., Lucarini N., Lucarelli P. et al. A genetic basis for heterogeneity of asthma syndrome in pediatric ages. Adenosine deaminase phenotypes//J. Allergy.—1984.—Vol. 74.—P. 81—84.
- Sadoul P., Tournier J. M. Respiratory functional disturbances in alpha₁-antitrypsin deficits//Bull. Europ. Physiopath. Resp.—1980.—Vol. 16.—P. 293—297.
- Schrier P. J., Sternick J. L., Allen E. et al. Immunogenetics of BCG-induced anergy in mice. Control by genes linked to the Igh complex//J. Immunol.—1982.—Vol. 128.—P. 1466—1469.
- Simonsen H., Brun C., Thomsen F. et al. Goodpasture's syndrome in twins//Acta Med. Scand.—1982.—Vol. 212.—P. 425—428.
- Singh S. P. N., Mehra N. K., Dingley H. B. et al. Human leukocyte antigen (HLA) — linked control of susceptibility to pulmonary tuberculosis and association with HLA-DR types//J. Infect. Dis.—1983.—Vol. 148.—P. 676—681.
- Singh S. P. N., Mehra N. K., Dingley H. B. et al. Segregation study in multiple case families of pulmonary tuberculosis//Tiss. Antigens.—1984.—Vol. 23.—P. 84—86.

- Skamene E., Gros P., Forget A. et al. Genetic regulation of resistance to intracellular pathogens//*Nature*.—1982.—Vol. 297.—P. 508—509.
- Sluis-Cremer C. K., Maier G. HLA antigens of the A and B locus in relation to the development of silicosis//*Brit. J. Ind. Med.*—1984.—Vol. 41, N 3.—P. 417—418.
- Soutar C. A., Coutts I., Raymond Parkes W. et al. Histocompatibility antigens in coal mn miners with pneumoconiosis//*Brit. J. Ind. Med.*—1983.—Vol. 40.—P. 34—38.
- Sproule B. J. Pulmonary function associated with the M malton deficient variant of alpha-1-antitrypsin//*Amer. Rev. resp. Dis.*—1983.—Vol. 127.—P. 237—240.
- Stach T. L., Gros P., Forget A. et al. Phenotypic expression of genetically-controlled natural resistance to *Mycobacterium bovis* (BCG)//*J. Immunol.*—1984.—Vol. 132.—P. 888—892.
- Teran L., Selman M., Mendoza M. et al. Increase of unidentified HLA antigens in pulmonary tuberculosis//*Ann. Clin. Res.*—1985.—Vol. 17.—P. 40—42.
- Terho E. O., Koskimies S., Heinonen O. P. et al. HLA systemes and farmer's lung//*Europ. J. resp. Dis.*—1982.—Vol. 63, N 49.—P. 361—362.
- Turcotte R., Legault D. Mechanisms underlying the depressed production of interleukin-2 in spleen and lymph node cell cultures of mice infected with *Mycobacterium bovis* BCG//*Infect. Immun.*—1986.—Vol. 51, N 3.—P. 826—831.
- Vergnaud M. C., Petiot M. J. F., Griveau A. M. et al. Relation between the HLA system and development of asbestosis fibrosis in a group of workers exposed to asbestos//*Poumon Coeur*.—1983.—Vol. 39, N 6.—P. 283—286.
- De Vries R. Regulation of T-cell responsiveness against mycobacterial antigens by HLA class II immune response genes//*Rev. Infect. Dis.*—1989.—Vol. 11, suppl. 2.—P. 5400—5403.
- Wagner M. M., Darke C., Coles R. M., Evans U. HLA-A and B antigen frequencies and mesothelioma in relation to asbestos exposure//*Brit. J. Cancer*.—1983.—Vol. 48, N 5.—P. 727—730.
- Warner G. Spread of tuberculosis within a family (letter)//*Lancet*.—1981.—Vol. 1.—P. 1102—1102.
- De Vries R., Ottenhoff T., van Schooten W. Human leucocyte antigens (HLA) and mycobacterial disease//*Springer Semin. Immunopathol.*—1988.—Vol. 10.—P. 305—318.
- Wright J., Pennington T. Familial lymphoid interstitial pneumonitis//*J. Pediatr.*—1987.—Vol. 111, N 4.—P. 638.
- Welsh K. HLA genes immunoglobulin genes and human disease//*Nature*.—1981.—Vol. 292.—P. 673—673.
- Zwilling B. S., Johnson S., Vespa L., Kwasniewski M. BCG infection induced continuous I-A expression in BCG resistant mice//*Genetic control of host resistance to infection and malignancy*/Ed. E. Skamene et al.—New York, 1985.—P. 299—304.
- Zervas T., Constantopoulos C., Toubis M. et al. HLA-A and B antigens and pulmonary tuberculosis in greeks//*Brit. J. Dis. Chest.*—1987.—Vol. 81.—P. 147—149.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава 1. Клинико-генетические аспекты туберкулеза. А. Г. Хоменко, В. П. Чуканова	5
Глава 2. Роль генов комплекса HLA при туберкулезе. А. Г. Хоменко, В. И. Литвинов, В. П. Чуканова, Л. Е. Поспелов, А. Ф. Маленко	25
2.1. Структура и функции комплекса HLA	26
2.2. HLA и туберкулез	29
2.3. Семейный анализ сцепления генов HLA и восприимчивости к туберкулезу	39
2.4. Особенности течения туберкулеза у больных с различным фенотипом по HLA	55
2.5. Возможные механизмы регуляторного влияния генов комплекса HLA на развитие туберкулеза	62
Глава 3. Эритроцитарные и сывороточные маркеры при туберкулезе легких	72
Глава 4. Изучение механизмов наследования восприимчивости к туберкулезу в эксперименте. М. М. Авербах, В. И. Литвинов, А. М. Мороз	103
Глава 5. Генетические аспекты противотуберкулезной вакцинации. А. Г. Хоменко, М. М. Авербах, В. И. Литвинов, А. М. Мороз	119
5.1. Экспериментальные исследования	119
5.2. Эпидемиологические и клинические исследования	133
Глава 6. Наследственные механизмы при саркоидозе. А. Г. Хоменко, В. И. Литвинов, А. Ф. Маленко	139
6.1. Результаты клинико-генетических исследований	141
6.2. HLA и развитие саркоидоза	142
6.3. HLA и течение саркоидоза	150
6.4. HLA и анергия у больных саркоидозом	156
Глава 7. Роль генетических факторов при аллергических фиброзирующих альвеолитах и профессиональных пневмокониозах. А. Г. Хоменко, В. И. Литвинов, Л. Е. Поспелов	159
7.1. Экзогенные аллергические альвеолиты	159
7.2. Профессиональные пневмокониозы	170
7.3. Идиопатические фиброзирующие альвеолиты	183

Глава 8. Роль наследственных факторов при обструктивном бронхите и бронхиальной астме. А. Г. Хоменко, Л. Е. По- спелов, Ю. М. Мостовой, В. И. Литвинов	194
8.1. Обструктивный бронхит	195
8.1.1. Клинико-генетические исследования	195
8.1.2. Маркеры крови и ХНЗЛ	207
8.2. Бронхиальная астма	219
Список литературы	230



Монография

**Проблемы наследственности
при болезнях легких**

Зав. редакцией Ю. В. Махотин
 Научный редактор А. С. Апл
 Редактор издательства Т. Н. Ерегина
 Художник В. С. Сергеева
 Художественный редактор С. М. Лымина
 Технический редактор З. А. Романова
 Корректор Т. Г. Засыпкина

ИБ 5639

Сдано в набор 18.04.89. Подписано к печати 04.09.89. Т-04586. Формат
 бумаги 84X108¹/₃₂. Бумага тип. № 2. Гарнитура литературная. Печать
 высокая. Усл. печ. л. 12,60. Усл. кр.-отт. 12,81. Уч.-изд. л. 14,42. Тираж
 11 000 экз. Заказ № 1073. Цена 1 р. 20 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина».
 101000, Москва, Петровверигский пер., 6/8.

Областная ордена «Знак Почета» типография им. Смирнова Смолен-
 ского облуправления издательств, полиграфии и книжной торговли.
 214000, г. Смоленск, проспект им. Ю. Гагарина, 2.