## Роль наследственных факторов в возникновении и развитии туберкулеза

Туберкулез известен с глубокой древности. Об этом свидетельствуют многочисленные литературные данные и исторические факты. Научные материалы палеонтологов указывают на древний возраст микробактериальной инфекции. На костях древнеегипетских мумий эпохи бронзы удалось обнаружить несколько бесспорных туберкулезных поражений. Большая заслуга в этом принадлежит английскому исследователю Арманду Рафферу.

Некоторые признаки легочной чахотки описаны в египетских папирусах, а так же в произведениях древнейших китайских ученых и в священных книгах индусов. Уже в те времена исследователи пытались объяснить вопрос, который интересовал многих. Почему некоторые люди более подвержены туберкулезу, чем другие?

Решалась эта проблема различными учеными по-разному, в зависимости от уровня знаний в тот или иной период человеческой истории. Гиппократ, а так же его современники считали туберкулез наследственной болезнью: "Некоторые – более устойчивы в болезнях, другие совершенно не способны им противостоять. Как от родителей эпилептиков рождаются дети-эпилептики, так от чахоточных рождаются дети предрасположенные к чахотке".

Однако уже в те времена высказывалась мысль о заразности легочной чахотки. Так в Персии, по свидетельству Геродонта, обычно изолировали не только "прокаженных, но и чахоточных и золотушных" больных, запрещали им оставаться в городах и поддерживать какую-либо связь с окружающим населением.

С открытием возбудителя туберкулеза роль наследственности при этом заболевании фактически перестала признаваться. В течение длительного времени во фтизиатрии основное внимание уделялось изучению возбудителя болезни, патологических изменений и их клинических проявлений.

В настоящее время общепризнанно, что этиологическим фактором туберкулеза являются микобактерии туберкулеза (МБТ). Туберкулез – инфекционное заболевание, которое отличается преимущественно хроническим течением различных клинических форм, своеобразием специфических иммунологических и морфологических проявлений. Однако проникновение в организм возбудителя туберкулеза является необходимым, но недостаточным условием для развития болезни. В патогенезе туберкулеза немаловажную роль играют так называемые способствующие факторы. К таким факторам относят некоторые свойства макроорганизма (пол, возраст, сопутствующие заболевания, общая реактивность организма и т.д.), вирулентность микобактерии туберкулеза и массивность инфицирования, а также воздействие внешней среды (неблагоприятная микросоциальная среда, социально-гигиенические факторы и низкий экономический уровень жизни), при котором происходит инфицирование. Иногда роль сопутствующих факторов в этиологии туберкулеза выступает на первое место.

Несомненно, что семейное накопление туберкулеза обусловлено общностью внешнесредовых факторов, воздействующих на каждого члена семьи. Но даже в условиях тесного семейного контакта с бактериовыделителем не все члены семьи заболевают туберкулезом. Если проследить историю взаимодействия человеческой популяции с возбудителями инфекционных болезней, то можно заметить, что эпидемии особо опасных заболеваний не заканчивались полным вымиранием. Выживали индивиды - возможно, носители определенных генетических систем, имеющих отношение к сопротивляемости соответствующим инфекциям.

Туберкулез отличается клиническим полиморфизмом, что проявляется различными формами заболевания – от малых с бессимптомным течением до обширных деструктивных процессов в легких с выраженной клинической картиной, а также наличием туберкулезного процесса различной локализации в других органах. По-видимому, причины такого разнообразия проявлений туберкулеза могут определяться не только неблагоприятным сочетанием внешних факторов, но и внутренними, наследственными причинами.

Степень влияния наследственных факторов на возникновение и течение болезни при разной патологии неодинакова. В одних случаях генетически могут быть детерминированы несовместимые с жизнью дефекты, в других – речь может идти об одном из многих компонентов патогенеза заболевания.

Чувствительность к туберкулезу у разных видов животных существенно варьирует: от врожденной резистентности крыс, до крайней подверженности у морских свинок. Кроме того, существуют внутривидовые отличия в подверженности к данному заболеванию.

Аналогичным образом человеческая популяция проявляет врожденную относительную резистентность к туберкулезу. Благодаря этому заболевает лишь малая часть инфицированных МБТ, в то время как по данным ВОЗ инфицируется практически каждый третий житель планеты. Подобная избирательность свидетельствует о том, что не все члены популяции в равной степени подвержены туберкулезу.

Исследуя группу больных туберкулезом методом изучения их родословных, В.Г. Штефко провел параллели между конституциональными признаками и заболеванием. Так же он установил различное течение болезни у лиц разной национальности. Полученные данные позволили предположить существование наследственной предрасположенности к туберкулезу.

Выявление при профилактических флюрографических обследованиях рентгенположительных лиц с зажившими элементами перенесенной первичной инфекции, у которых наступило спонтанное излечение, также свидетельствует о том, что не все люди в равной степени подвержены заболеванию туберкулезом в условиях заражения микобактериями туберкулеза.

Б.А. Березовский и соавт. провели анализ частоты болезни среди родственников больных туберкулезом, не находившихся в контакте с последними, а также в контрольной группе здоровых лиц. Полученные результаты выявили достоверные различия в сравниваемых группах, при этом частота туберкулеза среди родителей и сибсов пробанда более чем в 5 раз превышала таковую в популяции. На основании этих данных было сделано предположение, что наряду с известными, достаточно изученными причинами возникновения туберкулеза легких определенное значение в его развитии имеют генетические факторы.

Анализ 33 больных рецидивирующим туберкулезом с бактериовыделением после завершенной химиотерапии показал, что из 25 лиц находившихся с этими больными в контакте, 5 остались неинфицированными. В тоже время среди остальных туберкулинположительных лиц из контакта не отмечено случаев заболевания туберкулезом.

Сходные результаты получили и другие авторы, наблюдавшие за лицами из семейного контакта с 458 больными туберкулезом в течение 4 лет после выявления источника инфекции. Всего за 4 года было выявлено, что среди 1250 лиц из семейного контакта заболели лишь 48 из них преимущественно на 1-ом и 2-ом году наблюдения.

H. Hara и соавторы (1982) приводят данные о том, что из 28 человек, находящихся в контакте с бациллярными больными, лишь у 6 на протяжении 2,5 лет был установлен туберкулез.

Под руководством академика РАМН А.Г. Хоменко было осуществлено комплексное генетико-эпидемиологическое исследование, в котором принимали участие 522 многодетные семьи узбекской, туркменской, молдавской этнических групп. Задача данного исследования сводилась к определению коэффициента наследуемости (подверженности, предрасположенности). Для этого обследовали более 5000 родственников первой и второй степени родства по отношению к пробандам, которые страдали туберкулезом легких.

Результаты исследования установили семейное накопление туберкулеза среди различных групп родственников разной степени родства. При этом в семьях пробандов, которые болели деструктивным туберкулезом легких и являлись бактериовыделителями, частота туберкулеза среди родственников первой степени родства значительно превышала частоту заболевания среди населения не только при наличии семейного контакта (в 7,2 раза), но и при отсутствии тесного семейного контакта (в 5 раз). Кроме того, аналогичным образом во всех обследованных этнических группах в семьях родственников первой степени родства, где пробанды болели недеструктивными формами туберкулеза без бактериовыделения, частота туберкулеза легких в 4,3 раза превышала частоту заболевания среди населения сопоставимого возраста.

У родственников второй степени родства (племянников пробандов), которые не состояли в семейном контакте с пробандами, установлено, что частота туберкулеза среди них превышала частоту заболевания среди населения соответствующего возраста в 2-2,5 раза. Учитывая более отдаленную степень родства, увеличение частоты заболевания в этой группе родственников в большей мере подчеркивает значение генетических факторов в семейном накоплении заболевания. Выявленные закономерности распространения туберкулеза позволяют считать, что среди кровных родственников больных туберкулезом легких риск развития болезни значительно выше, чем среди всего населения.

Особый способ клинико-генеалогического изучения предрасположенности к болезням – изучение заболеваемости индивидов, генетически не родственных с больным туберкулезом (супруги пробандов, приемные дети), но связанных с ним общностью семейных средовых влияний. Анализ распространенности туберкулеза среди супругов пробандов, не состоящих в кровном родстве с больными туберкулезом, но находившихся с ними в семейном контакте, установил, что частота туберкулеза легких в этой группе достоверно не отличалась от частоты заболевания среди населения обследованных этнических групп.

На основании проведенных популяционных исследований были выявлены этнические особенности в патогенезе и клиническом течении туберкулеза. Анализ заболеваемости туберкулезом органов дыхания основных этнических групп Казахстана (казахов и русских) выявил повышенный риск (в 3 раза) заболевания коренного населения.

Вероятно, большая часть такой этнически зависимой предрасположенности обусловлена факторами внешней среды, то есть определенными традициями данной популяции, экономическими причинами и т.д. Однако имеются данные о том, что более подвержены туберкулезу популяции, происходящие с территорий свободных от этого заболевания. Данное положение легко объяснимо с точки зрения естественного отбора. Резистентность к туберкулезной инфекции создавалась и поддерживалась в процессе симбионтных отношений макро - и микроорганизмов.

С целью разделения генетических и средовых эффектов и оценки их соотносительного вклада в этиологию и патогенез туберкулеза были предприняты близнецовые исследования. Эти работы показали, что заболеваемость туберкулезом монозиготных близнецов в среднем в 3,5 раза выше, чем дизиготных.

Полученные в ходе близнецовых исследований факты свидетельствовали о генетической подоплеке туберкулеза, однако, не предоставили данных о типе наследования заболевания. Генетический анализ восприимчивости и резистентности к туберкулезу, проведенный на лабораторных животных, показал, что наследование этих признаков носит сложный, полигенный характер.

На основании экспериментальных исследований была выдвинута гипотеза мультифакториального типа наследования предрасположенности к туберкулезу легких. Позднее Б.А. Березовский и соавт. сравнили имеющиеся сведения по генетике туберкулеза с критериями мультифакториального наследования, предложенными J.H. Edwards. Полученные в ходе сравнения результаты подтвердили высказанную ранее гипотезу.

С генетической точки зрения, мультифакториальные заболевания представляют результат сложного взаимодействия большого числа генов с разнообразными факторами окружающей среды. В отличие от менделирующей патологии, в основе которой лежат редко встречаемые "главные гены", но со значительными эффектами, при мультифакториальных болезнях генетическая система полигенов представлена огромным числом аллельных вариантов генов, эффекты которых в отдельности незначительны. Однако их совокупное действие формирует неблагоприятный "генетический фон", который под влиянием дополнительных факторов реализуется в патологический фенотип.

Современные представления о генетической составляющей мультифакториальных заболеваний во многом связаны с концепцией подверженности и порогового проявления мультифакториального фенотипа. Согласно этой концепции, подверженность к заболеванию наследственно обусловлена, но реализация ее возможна только при взаимодействии с факторами среды. Патологический фенотип проявляется при пересечении некоего "порога" подверженности, описываемого количественными признаками. Порог подразумевает наличие резкого качественного различия: за этим порогом на шкале подверженности располагаются пораженные индивиды.

Развитие молекулярно-генетических технологий позволило решить проблему идентификации конкретных генетических систем, ответственных за предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям. Картирование генов осуществляется в рамках двух стратегий: генов-кандидатов и позиционного клонирования.

Ген определяется как кандидатный, если продукт его экспрессии вовлечен в развитие болезни. Анализ ассоциации полиморфизма генов-кандидатов с изучаемой болезнью или патологическими признаками позволяет установить их патогенетическую роль и, таким образом, "картировать" ген заболевания. При позиционном клонировании определение генов подверженности проводится путем анализа сцепления заболевания и маркерами с установленным положением на хромосоме. Это дает возможность картировать болезни, для которых не известны не только гены-кандидаты, но даже детали развития болезни.

Идентификация генов и их аллелей, от экспрессии которых зависит чувствительность или резистентность к туберкулезу позволила бы глубоко проникнуть в фундаментальные механизмы иммунитета и патологии этой инфекции. В результате появилась бы возможность использовать методы генетического типирования для выявления среди здоровых людей групп с генетически повышенным риском заболевания, требующих первоочередных мер профилактики и, вероятно, особого подхода к вакцинации.

Сложность патогенеза, а так же различия в клиническом проявлении туберкулеза предполагают, что число генов-кандидатов заболевания достаточно велико (табл.1). При этом вклад каждого из них в суммарную подверженность различен. Дело еще более осложняется действием факторов внешней среды, значительно модифицирующих положение порога подверженности туберкулезу. Кроме того, большое значение для определения генов сложнонаследуемых заболеваний имеет также выбор популяции для исследования. Индивидуальные сочетания аллелей генов предрасположенности, формирующие риск заболевания, являются уникальными для каждой популяции, что может быть одной из причин невоспроизводимости в разных выборках результатов анализа сцепления болезни с маркером.

Таким образом, само по себе картирование генов туберкулеза еще не исчерпывает все проблемы генетики данной патологии. Следующим за картированием шагом, по-видимому, является изучение совместного действия комплекса генов предрасположенности, выявление его основных функциональных звеньев, установление особенностей взаимодействия с факторами негенетической природы – вот задачи, которые необходимо решить для понимания механизмов нормальной и патологической реализации генетической информации.

Таблица 1 Гены-кандидаты подверженности туберкулезу

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ген |  Хромосомная локализация(MIM)  | Название белкового продукта |  Функция белка  |
| NRAMP1 | 2q35 (600266)  | Макрофагальный протеин 1, ассоциированный с естественной резистентностью | Транспорт двухвалентных ионов металлов, киллинг внутриклеточно расположенных МБТ |
| VDR | 12q12-q14(601769)  | Рецептор к витамину D | Связывание с витамином D, активация клеточного иммунитета  |
| IL1А, IL1В | 2q14(147760) 2q14(147720)  | Интерлейкин 1αИнтерлейкин 1β | Активация клеточного иммунного ответа |
| IL12В | 5q31.1-q33.1(161561)  | Интерлейкин 12 β | Индукция синтеза IFN-γ |
| IFNG | 12q14(147570)  | Интерферон γ | Активация Т-лимфо-цитов, макрофагов |
| TNFА | 12р13.2(191190)  | Фактор некроза опухолей α | Индукция формирования гранулемы |
| NOS2 | 17р13.1-q25(600719)  | Индуцибельная синтаза оксида азота | Цитотоксическое действие |
| MBP | 10q11.2-q21(154545)  | Маннозо-связывающий белок | Активация системы комплемента |
| HLA | 6p21.3(142860)  | Главный комплекс гистосовместимости | Регуляция силы иммунного ответа |
| IL1RN | 2q14.2(147679)  | Антагонист рецептора к интерлейкину-1  | Угнетение провоспалительного эффекта |
| IL12R | 19p113.1(601604)  | Рецептор к интерлейкину 12 | Связывание интерлейкина 12 на поверхности клеток-мишеней |

## Литература

1. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. – М.: ИКЦ "Академкнига", 2003. – 431 с.
2. Апт А.С. Генетические аспекты выявления групп риска по туберкулезу // Проблемы туберкулеза. - № 10. – С.65-68.
3. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Дергачев А.В. и др. Заболеваемость туберкулезом в России: ее структура и динамика // Проблемы туберкулеза. – 2003. - № 7. – С.4-11.
4. Визель А.А., Гурелева М.Э. Туберкулез. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. - 208 с.