



Логвинова О.А.<sup>1,2</sup>, Гончарь М.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>Областная детская клиническая больница, Областной центр диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии у детей, г. Харьков, Украина

## Современное представление о роли мутаций протеинов сурфактанта в формировании интерстициальных заболеваний легких у новорожденных и младенцев

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(5):516-523. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141570

**Резюме.** В статье изложено современное представление о компонентах сурфактанта, функции несывороточных протеинов SP-A, SP-B, SP-C и SP-D. Описана история открытия наследственных дефицитов протеинов SP-B, SP-C и ABCA3. Авторами проанализированы современная эпидемиология, клинические и гистологические особенности различных вариантов недостаточности белков сурфактанта. Продемонстрированы различные варианты мутаций SFTPC, SFTPB и ABCA3 и их влияние на течение, клинические проявления и исход интерстициального заболевания легких у детей.

**Ключевые слова:** новорожденные; дети; интерстициальные заболевания легких; сурфактант; респираторный дистресс-синдром; легочный альвеолярный протеиноз

Белки сурфактанта составляют 10,6 % от основной массы и представляют собой смесь сывороточных и несывороточных белков. Несывороточные белки принято называть SP-A, SP-B, SP-C и SP-D [30].

SP-A — гликопротеин, принадлежащий к семейству лектинов С-типа, весит 26–35 кДа и синтезируется на длинном плече 10-й хромосомы из двух генов: *SFTPA1* и *SFTPA2*. Хотя ткань легкого является основным местом синтеза SP-A, белок обнаружен в кишечнике, эндокринной системе и среднем ухе. SP-D (43 кДа) также синтезируется на длинном плече 10-й хромосомы геном *SFTPD*, а общая структура SP-D аналогична общей структуре SP-A [15]. SP-D сопряжен с фосфатидилинозитолом и глюкозилцерамидом сурфактанта [21], имеет домен распознавания углеводов, способствуя агглютинации бактерий, вирусов и грибов [14].

Гидрофильные белки SP-A и SP-D хорошо экспрессируются в пре- и постнатальном периодах. SP-A играет важную роль в иммунной защите, фагоцитозе

и киллинге бактериальных, вирусных и грибковых патогенов, практически не влияя на эластические свойства сурфактанта [26].

Другая группа белков, SP-B и SP-C, обуславливают эластические свойства сурфактанта. SP-B — гидрофобный полипептид, состоящий из 79 аминокислот, синтезируется геном *SFTPB* на 2-й хромосоме (2p12-p11.2). SP-B связывается с фосфолипидными бислоями и обладает как мембранными, так и фузогенными свойствами, что обеспечивает организацию фосфолипидных мембран в ламеллярных гранулах [22].

SP-C — самый гидрофобный белок сурфактанта, состоит из 35 аминокислот и синтезируется геном *SFTPC* на 8-й хромосоме. Высока вероятность связи SP-C с жидким бислоем дипальмитоилфосфатидилолина. Кроме того, SP-C может вклиниваться в двухслойный фосфолипид, поддерживая монослой поверхностно-активного вещества в альвеоле, усиливать поглощение и катаболизм фосфолипидов альвеоламицитами II типа [3, 4, 30].

SP-B и SP-C синтезируются в клетках альвеолярного типа II в виде больших белков-предшественников (proSP-B и proSP-C) в эндоплазматическом ретикулуме, которые расщепляются протеолитическими ферментами с получением меньших, чрезвычайно гидрофобных пептидов (рис. 1). Затем они транспортируются через аппарат Гольджи в лизосомы, с последующим протеолизом белков-предшественников (proSP-B и proSP-C). Лизосома сливается с ламеллярной гранулой, зрелые белки встраиваются в поверхностно-активные фосфолипидные мембраны, и происходит секреция путем слияния мембраны ламеллярной гранулы с плазматической мембраной эпителиальной клетки, в результате чего содержимое выливается в альвеолярное пространство [26]. Богатое фосфолипидом содержимое собирается в трубчатый миелин, который служит резервуаром поверхностно-активного вещества во время дыхания и усиливает выведение липидов в альвеолярное пространство [30].

Во время дыхания пленка сурфактанта находится под высоким давлением при низком остаточном объеме легких, что способствует десорбции липидов и протеинов (SP-B, SP-C). Часть белков и жиров рециркулируется клетками II типа, где происходит эндоцитоз через лизосомы и транспортировка в ламеллярные гранулы, иные внеклеточно собираются в трубчатый миелин [25], в то время как остальные поглощаются макрофагами. Рециркуляция веществ сурфактанта объясняет длительный эффект заместительной терапии сурфактантом у преждевременно рожденных детей.

Еще один интегральный мембранный белок — ABCA3, состоящий из 1704 аминокислот, локализованный на внешней мембране ламеллярной гранулы, является членом большого семейства АТФ-связывающих кассетных белков, которые активно транспортируют различные вещества через биологические мембраны, включая липиды [9, 15]. ABCA3 функционирует для импорта фосфатидилхолина и фосфатидилглицерина из цитозоля в ламеллярное тело.

Таким образом, именно SP-B и SP-C играют наиболее существенную роль в эластической способности и поддержании остаточного объема легких и обуславливают формирование нормальных бислоев сурфактанта, поддерживая его поверхностно-восстановительные вещества и облегчая адсорбцию сурфактанта. ABCA3 также синтезируется и гликозилируется в эндоплазматическом ретикулуме, а затем транспортируется через аппарат Гольджи в лизосому на наружную мембрану ламеллярной гранулы [30].

Остановимся на генетической и гистологической характеристиках наследственного дефицита протеинов сурфактанта и клинической реализации у детей.

Наследственный дефицит SP-B впервые был описан в 1993 году у доношенного новорожденного с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) [31]. Ребенок умер в возрасте 5 месяцев от прогрессирующей дыхательной недостаточности, которая развилась вскоре после рождения и не разрешалась, несмотря на проведение механической вентиляции легких, вве-

дение сурфактанта и кортикостероидов, а также экстракорпоральную мембранную оксигенацию. Биопсия легких показала изменения, характерные для врожденного альвеолярного протеиноза. В семейном анамнезе имел место летальный исход у предыдущего ребенка в результате респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных. При генетическом анализе доказано, что мутация *12lins2 SFTPB* в 4-м экзоне преждевременно активировала стоп-кодон в 6-м экзоне и препятствовала экспрессии зрелого *SFTPB*, что приводило к полному отсутствию РНК-носителя и белка SP-B в легком ребенка.

На сегодняшний день выявлено более 40 различных мутаций в гене SP-B [2], из них 2/3 — в 4-м экзоне. Родители и сиблинги детей с мутацией гена *SFTPB* клинических проявлений заболевания не имеют, а у ребенка заболевание возникает при мутации обеих аллелей, приводящей к полному отсутствию или потере функции SP-B.

Дефицит SP-B наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболеваемость в Соединенных Штатах Америки составляет 1 : 1 000 000 новорожденных, из них частота мутации *12lins2* в 4-м экзоне — приблизительно 1 : 1000—3000 человек [32]. К сожалению, в мире диагностика наследственного дефицита SP-B проводится редко, а в некоторых странах вовсе нет доступа к анализу мутаций генов сурфактанта, что выражается в недостоверных эпидемиологических показателях.

Заболевание манифестирует с респираторного дистресс-синдрома у доношенных новорожденных. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) отмечается повышение фосфатидилинозитола и снижение фосфатидилглицерола, что обуславливает неэффективное обеспечение поверхностного натяжения альвеол [32]. Хотя временное улучшение может наблюдаться при введении экзогенного сурфактанта, трансплантация легких в настоящее время является единственным эффективным лечением [32]. Без трансплантации дети погибают в возрасте 3—6 месяцев [21].

*Гистологически* дефицит SP-B манифестирует с врожденного альвеолярного протеиноза (за счет нарушения передачи сигналов GM-CSF в макрофаге, что препятствует рециркуляции сурфактанта) (рис. 2) и, реже, с инфантильного десквамативного интерстициального пневмонита (рис. 3).

Патоморфология сходна с приобретенным легочным альвеолярным протеинозом у взрослых (обусловленным продукцией антител против гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF)) или легочным альвеолярным протеинозом у детей (инициированным мутацией в общей бета- или альфа-субъединице рецептора GM-CSF). Вместе с тем легочный альвеолярный протеиноз при наследственном дефиците SP-B проявляется накоплением в альвеолах гранулярного, эозинофильного вещества, липопротеинов, десквамированных альвеолоцитов II типа и пенистых альвеолярных макрофагов с нарушенной

функцией. Однако отличительной особенностью дефицита SP-B является небольшое количество материала в альвеолах, вплоть до его полного отсутствия. При мутации в общей бета- или альфа-субъединице рецептора GM-CSF (легочным альвеолярным протеинозом у детей) альвеолярная архитектура сохраняется, и напротив, для морфологии мутации в гене *SFTPC* характерны утолщение альвеолярных перегородок и пролиферация фибробластов с воспалительными клеточными инфильтратами. Кроме того, у детей с наследственным дефицитом SP-B мальформированы ламеллярные гранулы и трубчатый миелин в виде дезорганизованных мультивезикулярных структур в клетках альвеолярного II типа [2, 32].

Удивительно, но у детей с недостаточностью SP-B в альвеолах накапливается частично обработанный proSP-C, что доказывает роль SP-B в обработке и транспорте proSP-C. Вместе с тем как proSP-B, так и зрелые SP-B у пациентов отсутствуют. В альвеолярном просвете также накапливается SP-A, и этому пока нет объяснения [32].

Дети с отсутствием накопления материала в альвеолах гистологически проявляют десквамативный интерстициальный пневмонит (рис. 4).

Наследственный дефицит SP-C впервые описан в 2001 году также у доношенного новорожденного с респираторным дистресс-синдромом [33]. У ребенка в возрасте 6 недель развились респираторные расстройства, которые включали тахипноэ и цианоз. По данным рентгенографии органов грудной клетки была выявлена гиперинфляция. Патологоанатомически был установлен диагноз неспецифического интерстициального пневмонита с хорошо сохранившимися утолщенными альвеолярными перегородками, гиперплазией альвеолярных клеток II типа, инфильтрацией интерстиция, состоящей из зрелых лимфоцитов и миофибробластов. Альвеолы были частично заполнены десквамированными клетками и альвеолярными макрофагами. Мать ребенка с раннего возраста страдала десквамативным интерстициальным пневмонитом, а дедушка по материнской линии умер от хронической болезни легких неизвестной этиологии.

Матери ребенка также проведена биопсия легкого, в ткани выявлены области диффузного фиброза и формирование сотового легкого, с участками лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации интерстиция.

Генетическое исследование доказало гетерозиготную мутацию гена *SFTPC* у ребенка, включающую замещение аденина гуанином в 4-м интроне, что привело к делеции гена, отвечающего за синтез 37 аминокислот. Аналогичная мутация выявлена и у матери [33]. ProSP-C присутствовал в небольших количествах в ткани легкого как у пациента, так и у его матери, а зрелый SP-C отсутствовал. Количество SP-B было нормальным.

В настоящее время идентифицировано более 40 различных мутаций в гене *SFTPC* [3]. Мутации включают миссенс-мутации в 3, 4 и 5-м экзонах proSP-C, которые приводят к нарушению переработки бел-

ка-предшественника (proSP-C) в зрелый пептид. В отличие от генетического дефицита SP-B интерстициальное заболевание легких, вызванное мутациями *SFTPC*, имеет аутосомно-доминантный тип наследования с переменной пенетрантностью (45 %) или мутацией *de novo* на одной аллели как спорадическое заболевание (55 %). Мутация треонина в кодоне 73 (173T) в гене *SFTPC* составляет значительную часть мутаций *SFTPC*, ассоциированных с интерстициальной болезнью легких [4].

Частота вариантов мутации *SFTPC* в популяции в настоящее время неизвестна, что связано с различным возрастом манифестации и клиникой заболевания. Вместе с тем наследственный дефицит Sp-C чаще дебютирует в детском возрасте и крайне редко у взрослых.

*Клиническая картина* заболевания может быть различной [12]. Приблизительно от 10 до 15 % пациентов с мутацией *SFTPC* развивают респираторные симптомы в течение 1-го месяца жизни и 40 % — в возрасте от 1 до 6 месяцев жизни, причем средний возраст начала заболевания — от 2 до 3 месяцев. У новорожденных заболевание дебютирует с респираторного дистресс-синдрома [11], у детей до 2 лет — с симптомов диффузного заболевания легких, включая тахипноэ, ретракцию, гипоксемию и стагнацию физического развития [15]. Дети склонны к частым респираторным заболеваниям. У подростков с гетерозиготной мутацией в 5-м экзоне SP-C возможна манифестация ИЗЛ с клиники неспецифической интерстициальной пневмонии или обычного интерстициального пневмонита [15], а триггером может быть вирусная инфекция (например, респираторно-синцитиальный вирус, грипп А и В).

Вместе с тем прогрессирование заболевания индивидуально. Некоторым пациентам требуется трансплантация легкого в первые 2 года заболевания, в то время как другие имеют хорошую продолжительность жизни на фоне кислородозависимости или вовсе уменьшают потребность в кислороде, что свидетельствует о влиянии дополнительных генетических и экологических факторов, влияющих на начало и прогрессирование заболевания.

Гистологическая картина наследственного дефицита SP-C проявляется легочным альвеолярным протеинозом (рис. 5), неспецифическим (рис. 4) или десквамативным интерстициальным пневмонитом, хроническим пневмонитом новорожденных [32].

Так же, как и при наследственном дефиците SP-B, легочный альвеолярный протеиноз выражается в диффузном повреждении альвеол различной степени тяжести, в гиперплазии альвеолярного эпителия и интерстиция с небольшой инфильтрацией лимфоцитами, пенистыми альвеолярными макрофагами с отложением гранулоцитов, холестерина в альвеолах [32].

У подростков с мутациями *SFTPC* и ИЗЛ наиболее распространенным гистопатологическим диагнозом является легочный фиброз.

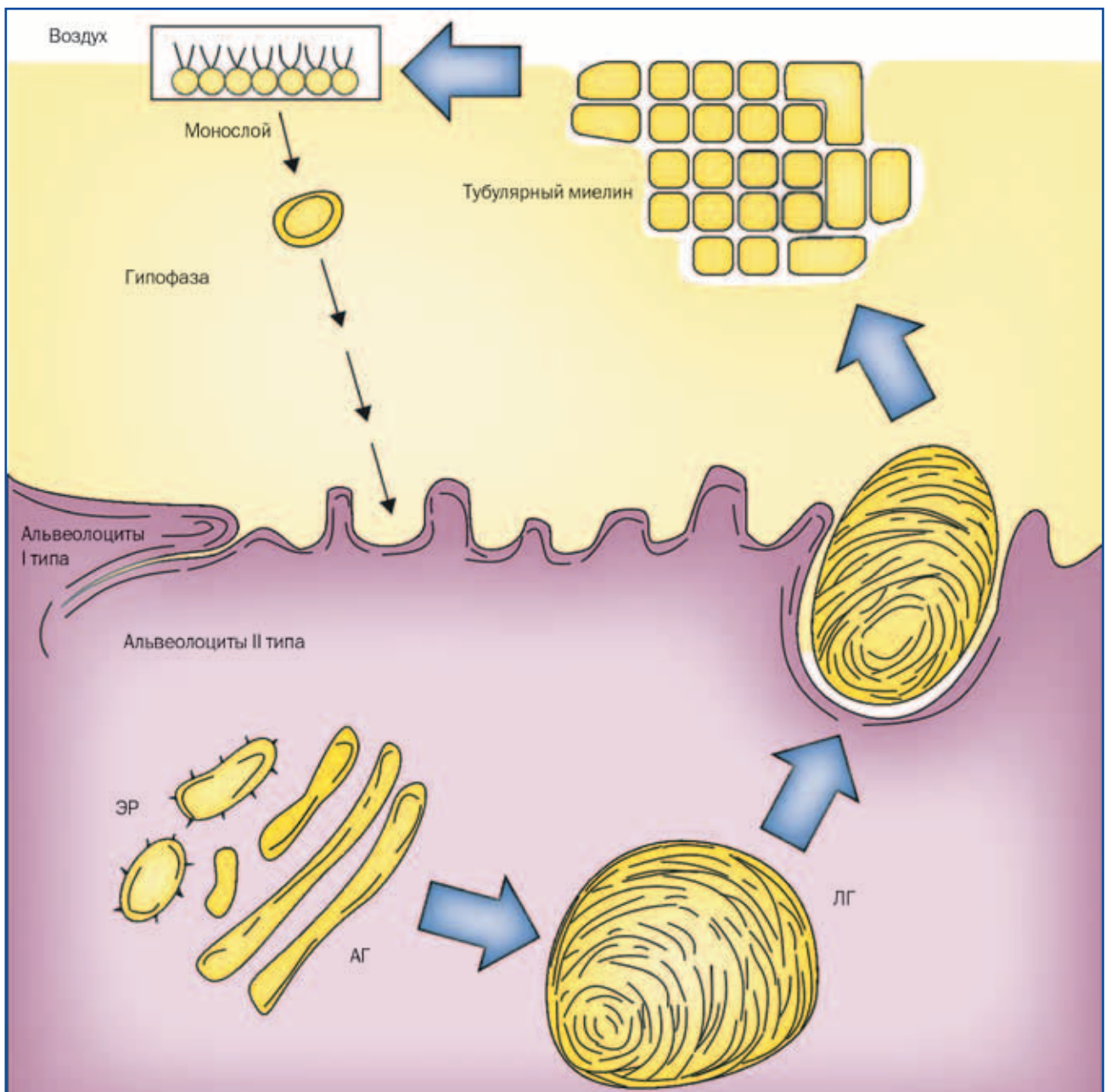
Ламеллярные тела и трубчатый миелин могут быть нормальными (преимущественно у детей с мутаци-

ей в 4-м экзоне) или мальформированными, а SP-A, proSP-B, SP-B и SP-D, proSP-C присутствуют в достаточном количестве. Характерно накопление в клетке токсичного proSP-C, что способствует травматизации, стрессу эндоплазматического ретикулума и апоптозу. Гистологически это проявляется хроническим воспалением интерстиция и пневмофиброзом. У пациентов с мутациями 4-го экзона и *91-93del19* также выявляется снижение или отсутствие SP-C. И наоборот, при мутации *E66K* и *I73T* секретируются как зрелые SP-C, так и proSP-C, однако нарушается состав и функция фосфолипидов [32].

Наследственный дефицит ABCA3 впервые описан в 2004 году также у доношенного ребенка, тяжелый респираторный дистресс-синдром у которого привел

к летальному исходу. Семейный анамнез демонстрировал заболевания легких у родственников. Гистологически выявлялась десквамативная интерстициальная пневмония.

Доказано, что дефицит ABCA3 наследуется аутомно-рецессивно. Выявлено 150 различных мутаций 30 кодирующих экзонов в гене *ABCA3*, расположенном на 16-й (16p13.3) хромосоме [5]. В 2016 году открыта новая мутация *ABCA3*, R288K, увеличивающая риск развития ИЗЛ у детей [24]. В зависимости от местоположения мутации в гене патогенез заболевания различен и включает снижение экспрессии, недостаточный транспорт в ламеллярные гранулы, а также аномальное формирование и функцию фосфолипидной мембраны. В сурфактанте количество



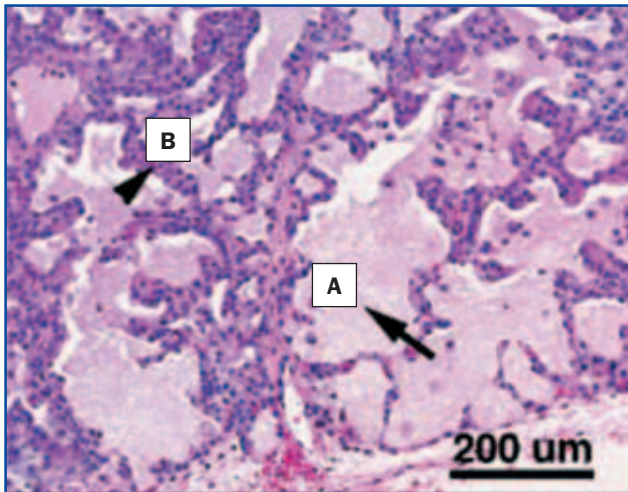
**Рисунок 1. Синтез и катаболизм сурфактанта альвеолоцитами II типа [30]: ЭР – эндоплазматический ретикулум; АГ – аппарат Гольджи; ЛГ – ламеллярная гранула**

фосфатидилхолина и фосфатидилглицерола уменьшено, что нарушает поверхностное натяжение альвеол.

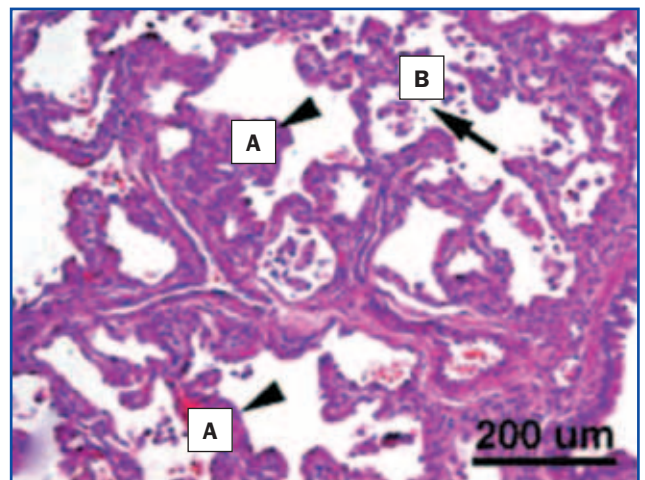
Недавно открыты миссенс-мутации в гене *ABCA3*, которые влияют на гомеостаз сурфактанта, нарушая локализацию внутриклеточного белка *ABCA3* (с. 643C > A, р. Q215K, с. 2279T > G, р. M760R) и липидного переноса *ABCA3* (с. 875A > T, р. E292V, с. 4164G > C, р. K1388N). Кроме этого, определены мутации, предрасполагающие к развитию интерстициальных заболеваний легких, несмотря на правильную локализацию и нормальный липидный перенос

*ABCA3* (с. 622C > T, р. R208W; с. 863G > A, р. R288K; с. 2891G > A, р. G964D) [1].

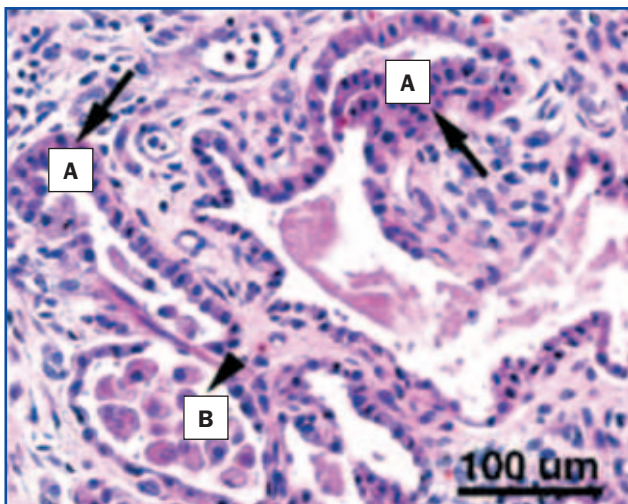
Пока единственная мутация, а именно замещение валина в кодоне 292 (*E292V*), расположенном в первой цитозольной петле белка *ABCA3*, идентифицирована у детей подросткового возраста и имеет относительно благоприятный прогноз. У этих пациентов заболевание дебютирует в грудном возрасте с формированием ИЗЛ и гистологией легочного альвеолярного протеиноза или десквамативной интерстициальной пневмонии. Дети выживают без трансплантации легких [22, 23]. В последнее время частота мутаций *E292V* в 3–5 раз выше, чем мутаций в *SFTPB* (*121ins2*) или *SFTPC* (*I73T*) (< 0,4%), а мутация *E292V* может быть негативным модифицирующим фактором респираторной патологии у взрослых и РДС у новорожденных.



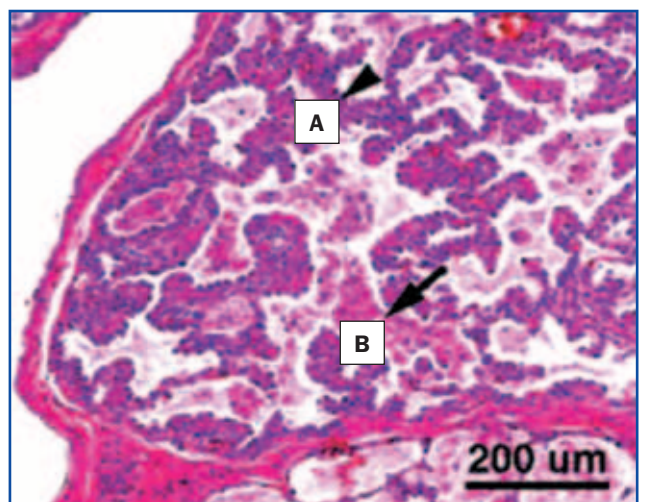
**Рисунок 2.** Гистологическая картина наследственного дефицита *SP-B*; морфология альвеолярного протеиноза с накоплением гранулярного, эозинофильного, кислотно-шиффоположительного липопротеинового материала в альвеолах, в котором содержатся десквамированные альвеолоциты II типа и пенистые альвеолярные макрофаги (A). Утолщенные альвеолярные перегородки (B) [32]



**Рисунок 4.** Гистологическая картина наследственного дефицита *SP-C*; морфология неспецифического интерстициального пневмонита с утолщением альвеолярной септы (A) и несколькими альвеолярными макрофагами (B) [32]



**Рисунок 3.** Гистологическая картина наследственного дефицита *SP-B*; морфология гиперплазии альвеолярного эпителия, альвеолоцитов II типа (A), накопление пенистых макрофагов в просвете альвеолы (B). Альвеолярно-капиллярная архитектура нарушена, гиперплазия соединительной ткани [32]



**Рисунок 5.** Гистологическая картина наследственного дефицита *SP-C*; морфология легочного альвеолярного протеиноза с утолщением альвеолярной септы (A) и аккумуляцией больших пенистых макрофагов, гранулоцитов и эозинофилов (B) [32]

Большинство случаев мутации *ABCA3* манифестирует с РДС в неонатальном периоде или в грудном возрасте. Средний возраст дебюта заболевания составляет  $1,3 \pm 0,5$  месяца [7, 8], с летальным исходом без трансплантации легких [22].

Гистологическая картина наследственного дефицита *ABCA3* отображает наследственный альвеолярный протеиноз, неспецифическую или десквамативную интерстициальную пневмонию в периоде новорожденности [9]. Отличительной особенностью является то, что в альвеолоцитах II типа ламеллярные гранулы мелкие, с плотно депонированными фосфолипидами. Белки сурфактанта SP-A, SP-B, proSP-B, proSP-C и SP-D в достаточном количестве. Однако у части пациентов зрелого SP-B недостаточно, что акцентирует роль *ABCA3* в трансформации proSP-B в SP-B. В отличие от дефицита SP-B proSP-C присутствует в цитоплазме альвеолоцитов II типа и не встречается в альвеолах.

В заключение описания клинико-морфологической картины отметим, что мутации в гене *ABCA3* вызывают существенную дисфункцию сурфактанта в результате нарушения образования SP-B и SP-C, а также депонирования и секреции фосфолипидов. Наиболее неблагоприятными считаются мутации SP-B и *ABCA3* (кроме *E292V*), что обычно проявляется респираторным дистресс-синдромом в неонатальном периоде. Летальный исход при данной патологии наступает в первые месяцы жизни, а механическая вентиляция легких, введение сурфактанта и даже экстракорпоральная мембранная оксигенация неэффективны. Гистологически данные нозологические формы чаще манифестируют в виде легочного альвеолярного протеиноза, неспецифической или десквамативной интерстициальной пневмонии. Однако отличительной особенностью наследственного дефицита протеинов SP-B и *ABCA3* сурфактанта считается относительно небольшое накопление клеток, белков-предшественников (при дефиците SP-B) и продуктов распада в альвеолах и утолщение межальвеолярной перегородки, а также мальформированные ламеллярные гранулы и трубчатый миелин.

Сходная гистологическая картина *SFTPB* и *ABCA3* обуславливает необходимость их дифференциальной диагностики. Недостаточность SP-B нарушает образование хорошо организованных концентрических колец фосфолипидных мембран, которые обычно наблюдаются в небольшой ламеллярной грануле. Вместо этого в цитозоле альвеолоцитов II типа, а также в альвеолярном просвете отмечаются большие неорганизованные мультивезикулярные тела. Напротив, небольшие мальформированные ламеллярные тельца с плотно сформированными мембранами фосфолипидов и включениями наблюдаются в альвеолоцитах II типа у пациентов с мутациями *ABCA3*. Пока не описаны ультраструктурные аномалии, характерные для мутации *SFTPC*, хотя сообщалось о неправильных или дезорганизованных ламеллярных гранулах.

Следует помнить, что аномальные пластинчатые тела также обнаруживаются при некоторых заболе-

ваниях, таких как синдромы Чедиака — Хигаси и Германски — Пудлака. Однако для этих заболеваний характерен фенотип гигантских ламеллярных гранул, что отличает их от мутации *SFTPB* и *ABCA3*.

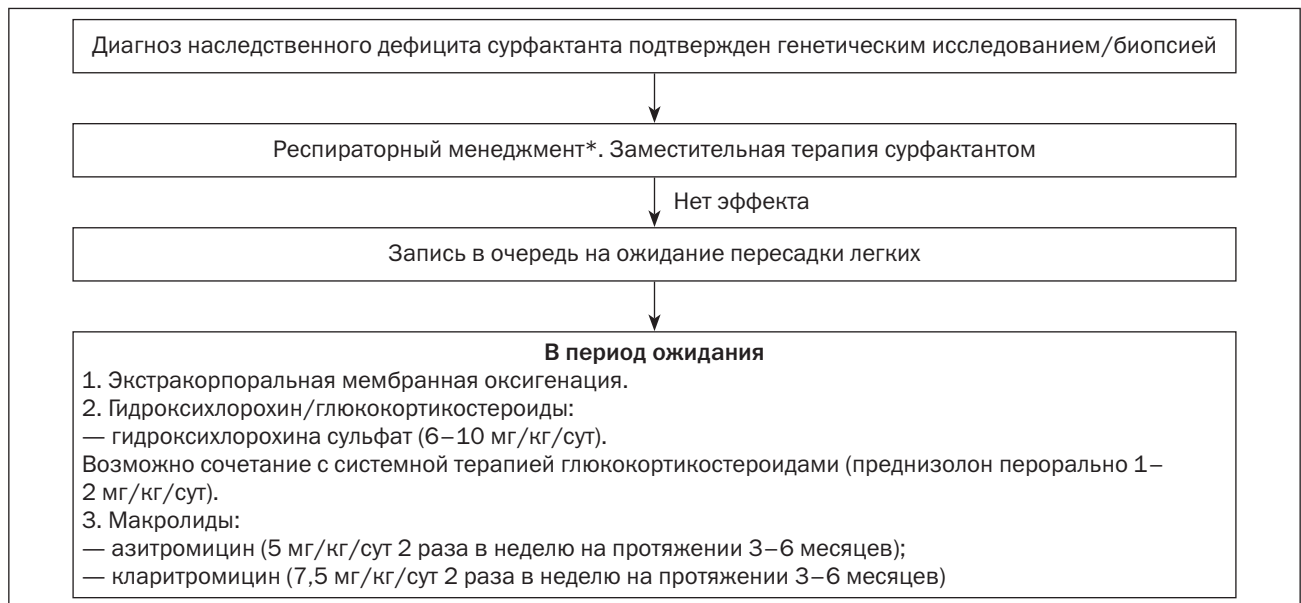
Мутации SP-C имеют более благоприятное течение и прогноз. Возможно развитие респираторного дистресс-синдрома в неонатальном периоде, но чаще болезнь дебютирует с интерстициального заболевания легких в раннем и дошкольном возрасте на фоне вирусной инфекции. Описаны случаи манифестации в подростковом возрасте. Отличительной особенностью клиники дефицита является зависимость от возраста дебюта заболевания. Клинически дефицит проявляется ИЗЛ, а гистологическая картина сходна с недостаточностью SP-B и *ABCA3*, однако с относительно замедленным (месяцы, иногда — годы) поражением межальвеолярных перегородок и накоплением продуктов сурфактанта и клеток. Отличительной ультраструктурной чертой мутации SP-C считаются преимущественно нормальные ламеллярные тела и трубчатый миелин, а также накопление токсичного proSP-C в клетке, что способствует травматизации, стрессу эндоплазматического ретикулаума и апоптозу.

**Диагностика мутаций протеинов сурфактанта включает [13, 16]:**

1. Анализ анамнеза.
2. Генетическую диагностику.
3. Бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем.
4. Компьютерную томографию высокого разрешения.
5. Биопсию с иммуногистохимическим и ультраструктурным исследованием (электронная микроскопия) легочной ткани.

Среди особенностей анамнеза дефицита белков сурфактанта имеет место семейная история респираторного дистресс-синдрома, интерстициального и хронического заболевания легких.

Генетическая диагностика (а именно — исследование мутаций в генах *SFTPB*, *ABCA3*) проводится всем доношенным новорожденным, которые развили респираторный дистресс-синдром (*сильная рекомендация, высокий уровень доказательности*). И при условии формирования ИЗЛ у ребенка до 2 лет рекомендовано исследование мутаций генов *SFTPC* и *ABCA3* (*сильная рекомендация, высокий уровень доказательности*). Для младенцев с альвеолярным протеинозом, имеющих отрицательный результат исследования мутаций *SFTPC* и *ABCA3*, рекомендовано дополнительно проводить генетическое тестирование *CSF2RA* и *CSF2RB* (*слабая рекомендация, низкий уровень доказательности*). А при положительных тестах на *CSF2RA* и *CSF2RB* возможно определение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (*GM-CSF*) (*слабая рекомендация, низкий уровень доказательности*). Все генетические исследования необходимо проводить в сертифицированных лабораториях. К сожалению, в настоящее время исследование дефицита белков сурфактанта доступно в нескольких лабораториях США и Европы, а генетические иссле-



**Рисунок 6. Алгоритм лечения наследственного дефицита протеинов сурфактанта**

**Примечание:** \* — оксигенотерапия, механическая вентиляция легких/высоочастотная вентиляция легких.

дования CSF2RA и CSF2RB проводятся только в контексте исследований [25].

Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем не может заменить биопсию легочной ткани. Однако иногда используется для дифференциальной диагностики ИЗЛ (*слабая рекомендация, низкий уровень доказательности*).

Биопсия с иммуногистохимическим и ультраструктурным исследованием (электронная микроскопия) легочной ткани — золотой стандарт диагностики патофизиологии респираторного нарушения. Использование иммуногистохимического исследования с помощью моноспецифических антител позволяет дифференцировать частично обработанные и/или неправильные формы пропептидов. Иммуногистохимический анализ особенно полезен при определении диагноза генетического дефицита SP-B, поскольку для мутаций SFTPВ описаны отдельные иммуногистохимические структуры для зрелой экспрессии SP-B и роSP-C. В настоящее время иммуногистохимические исследования пока недоступны в Украине.

К сожалению, до настоящего времени протокол лечения наследственного дефицита протеинов сурфактанта не разработан. Представляем алгоритм менеджмента, основанный на современных литературных источниках (рис. 6) [17–22].

Таким образом, протеины SP-B, SP-C и ABCA3 способствуют формированию нормальных бислоев сурфактанта, поддержанию эластической способности и остаточного объема легких. Наиболее неблагоприятные мутации SP-B и ABCA3 обычно проявляются респираторным дистресс-синдромом в неонатальном периоде с высокой вероятностью летального исхода. Мутации SP-C имеют торпидное течение и прогноз, а заболевание дебютирует с интерстициального заболевания легких в раннем и дошкольном возрасте на фоне вирусной инфекции.

Диагностика наследственного дефицита протеинов сурфактанта ограничена генетическим исследованием, биопсией с иммуногистохимической и ультраструктурной оценкой, что может обеспечить правильную тактику лечения пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Schindlbeck U, Wittmann TI, Höppner S, et al. ABCA3 missense mutations causing surfactant dysfunction disorders have distinct cellular phenotypes. *Hum Mutat.* 2018 Jun;39(6):841-850. doi: 10.1002/humu.23416.
2. López-Andreu JA, Hidalgo-Santos AD, Fuentes-Castelló MA, et al. Delayed Presentation and Prolonged Survival of a Child with Surfactant Protein B Deficiency. *J Pediatr.* 2017 Nov;190:268-270.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.009.
3. Brasch F, Griese M, Tredano M, et al. Interstitial lung disease in a baby with a de novo mutation in the SFTPС gene. *Eur Respir J.* 2004 Jul;24(1):30-9.
4. Hawkins A, Guttentag SH, Deterding R, et al. A non-BRICHOS SFTPС mutant (SP-C173T) linked to interstitial lung disease promotes a late block in macroautophagy disrupting cellular proteostasis and mitophagy. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015 Jan 1;308(1):L33-47. doi: 10.1152/ajplung.00217.2014.
5. Kröner C, Wittmann T, Reu S, et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax.* 2017 Mar;72(3):213-220. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208649.
6. Wambach JA. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jun 15;189(12):1538-43. doi: 10.1164/rccm.201402-0342OC.
7. Thavagnanam S, Cutz E, Manson D, Nogee LM, Dell SD. Variable clinical outcome of ABCA3 deficiency in two siblings. *Pediatr Pulmonol.* 2013 Oct;48(10):1035-8. doi: 10.1002/ppul.22698.
8. Hallik M, Annilo T, Ilmoja ML. Different course of lung disease in two siblings with novel ABCA3 mutations. *Eur J Pediatr.* 2014 Dec;173(12):1553-6. doi: 10.1007/s00431-013-2087-3.
9. Wambach JA, Wegner DJ, Depass K, et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2012 Dec;130(6):e1575-82. doi: 10.1542/peds.2012-0918.
10. Litao MK, Hayes D Jr, Chivane S, Nogee LM, Kurland G, Guglani L. A novel surfactant protein C gene mutation associated with

progressive respiratory failure in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Jan;52(1):57-68. doi: 10.1002/ppul.23493.

11. Avital A, Hevroni A, Godfrey S, et al. Natural history of five children with surfactant protein C mutations and interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Nov;49(11):1097-105. doi: 10.1002/ppul.22971.

12. Kröner C, Reu S, Teusch V, et al. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients. *Eur Respir J.* 2015 Jul;46(1):197-206. doi: 10.1183/09031936.00129414.

13. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Aug 1;188(3):376-94. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.

14. Gower WA, Noguee LM. Candidate gene analysis of the surfactant protein D gene in pediatric diffuse lung disease. *J Pediatr.* 2013 Dec;163(6):1778-80. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.063.

15. Henderson LB, Melton K, Wert S, et al. Large ABCA3 and SFTPC deletions resulting in lung disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2013 Dec;10(6):602-7. doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-170OC.

16. Hevroni A, Goldman A, Springer C. Infant pulmonary function testing in chronic pneumonitis of infancy due to surfactant protein C mutation. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Jun;50(6):E17-23. doi: 10.1002/ppul.23166.

17. Hepping N, Griese M, Lohse P, Garbe W, Lange L. Successful treatment of neonatal respiratory failure caused by a novel surfactant protein C p.Cys121Gly mutation with hydroxychloroquine. *J Perinatol.* 2013 Jun;33(6):492-4. doi: 10.1038/jp.2012.131.

18. Tan JK, Murray C, Schultz A. ABCA3 lung disease in an ex 27 week preterm infant responsive to systemic glucocorticosteroids. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Jan;51(1):E1-3. doi: 10.1002/ppul.23260.

19. Williamson M, Wallis C. Ten-year follow up of hydroxychloroquine treatment for ABCA3 deficiency. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Mar;49(3):299-301. doi: 10.1002/ppul.22811.

20. Thouvenin G, Nathan N, Epaud R, Clement A. Diffuse parenchymal lung disease caused by surfactant deficiency: dramatic improvement by azithromycin. *BMJ Case Rep.* 2013 Jun 24;2013. pii: bcr2013009988. doi: 10.1136/bcr-2013-009988.

21. Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, et al. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. *J Pediatr.* 2017 May;184:157-164.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.017.

22. Liptzin DR, Patel T, Deterding RR. Chronic ventilation in infants with surfactant protein C mutations: an alternative to lung

transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jun 1;191(11):1338-40. doi: 10.1164/rccm.201411-1955LE.

23. Naderi HM, Murray JC, Dagle JM. Single mutations in ABCA3 increase the risk for neonatal respiratory distress syndrome in late preterm infants (gestational age 34-36 weeks). *Am J Med Genet A.* 2014 Oct;164A(10):2676-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36660.

24. Wittmann T, Frixel S, Höppner S. Increased risk of interstitial lung disease in children with a single R288K variant of ABCA3. *Mol Med.* 2016 Feb 26;22:183-191. doi: 10.2119/molmed.2015.00244.

25. Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, et al. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J Med Genet.* 2011 Mar;48(3):205-9. doi: 10.1136/jmg.2010.082586.

26. van Moorsel CH, Ten Klooster L, van Oosterhout MF, et al. SFTPA2 Mutations in Familial and Sporadic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Nov 15;192(10):1249-52. doi: 10.1164/rccm.201504-0675LE.

27. Nathan N, Giraud V, Picard C, et al. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet.* 2016 Apr 15;25(8):1457-67. doi: 10.1093/hmg/ddw014.

28. Silveyra P, Floros J. Genetic variant associations of human SP-A and SP-D with acute and chronic lung injury. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012 Jan 1;17:407-29.

29. Somaschini M, Presi S, Ferrari M, Vergani B, Paola Carrera P. Genetic surfactant dysfunction in newborn infants and children with acute and chronic lung disease. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.* 2017;6(1):e060134. doi: 10.7363/060134.

30. Chakraborty M, Kotecha S. Pulmonary surfactant in newborn infants and children. *Breathe.* 2013;9:476-488. doi: 10.1183/20734735.006513.

31. Noguee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1993 Feb 11;328(6):406-10. doi: 10.1056/NEJM199302113280606.

32. Wert SE, Whitsett JA, Noguee LM. Genetic Disorders of Surfactant Dysfunction. *Pediatr Dev Pathol.* 2009 Jul-Aug;12(4):253-74. doi: 10.2350/09-01-0586.1.

33. Noguee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2001 Feb 22;344(8):573-9. doi: 10.1056/NEJM200102223440805.

Получено 16.05.2018 ■

Логвинова О.Л.<sup>1,2</sup>, Гончарь М.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Обласна дитяча клінічна лікарня, Обласний центр діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей, м. Харків, Україна

## Сучасне уявлення про роль мутацій протеїнів сурфактанту в формуванні інтерстиціальних захворювань легень у новонароджених і немовлят

**Резюме.** У статті наведено сучасне уявлення про компоненти сурфактанту, функції несироваткових протеїнів SP-A, SP-B, SP-C і SP-D. Описана історія відкриття спадкових дефіцитів протеїнів SP-B, SP-C та ABCA3. Авторами проаналізовано сучасну епідеміологію, клінічні та гістологічні особливості різних варіантів недостатності білків сурфактанту.

Продемонстровано різні варіанти мутацій SFTPC, SFTPB і ABCA3 та їх вплив на перебіг, клінічні прояви і наслідок інтерстиціального захворювання легень у дітей.

**Ключові слова:** новонароджені; діти; інтерстиціальні захворювання легень; сурфактант; респіраторний дистрес-синдром; легеневий альвеолярний протеїноз

O.L. Logvinova<sup>1,2</sup>, M.A. Gonchar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Regional Center for the Diagnosis and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Children, Kharkiv, Ukraine

## A modern understanding of the surfactant protein mutations role in the formation of interstitial lung diseases in newborns and infants

**Abstract.** The article presents a modern understanding of the components of the surfactant, the functions of non-serum proteins SP-A, SP-B, SP-C and SP-D. The history of the discovery of protein deficiencies SP-B, SP-C and ABCA3 is described. The authors had analyzed modern epidemiology, clinical and histological features of various deficiencies of surfactant proteins. Va-

rious variants of SFTPC, SFTPB and ABCA3 mutations and their influence on the course, clinical manifestations and outcome of interstitial lung disease in children are demonstrated.

**Keywords:** newborns; children; interstitial lung diseases; surfactant; respiratory distress syndrome; pulmonary alveolar proteinosis