

И.И. Балаболкин, Е.С. Тюменцева

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Государственное учреждение Научный центр здоровья детей
Российской академии медицинских наук, Москва

Атопический дерматит (АД) является одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний у детей. По данным эпидемиологических исследований, АД обнаруживается у 25% детей, при этом наибольшая частота его регистрируется у детей раннего возраста (32,4%), а наименьшая у подростков (15,2%) [1].

Развитие АД определяется воздействием генетических и средовых факторов. АД рассматривается как мультифакториальное заболевание, возникновение которого в значительной мере связано с наследственной предрасположенностью [2–4].

Наследственная предрасположенность к аллергической патологии выявляется у 69% больных АД детей [3]. Среди аллергических болезней, выявляемых у родственников детей с АД, преобладают аллергодерматозы. По данным эпидемиологических исследований, АД выявляется у 70% родителей детей с этим заболеванием и 17% ближайших родственников [5]. Аллергическая патология у родственников детей с АД обнаруживается чаще по материнской, чем по отцовской линии (соответственно в 30,5% и 19%), по линии обоих родителей она была обнаружена у 19,5% больных АД детей. Если оба родителя имеют атопическое заболевание, то риск развития АД у ребенка составляет 60–80%, если один родитель — 45–50%, если родители практически здоровы — 10–20% [6].

У взрослых родственников детей с АД и дермо-респираторным синдромом аллергические болезни были обнаружены в 10,2–16,8% от числа обследованных членов семьи, у сибсов — в 30,2–34,5%. На

частое выявление аллергических реакций и болезней в семьях, в которых имело место заболевание детей АД, указывают и другие исследователи [1, 2].

При наличии аллергических реакций и болезней у матери и отца проявления аллергии и, в частности, АД чаще возникают в первые месяцы жизни ребенка [7].

Термин «атопия» впервые был предложен А.Ф. Соса (1931) и R.A. Cooke (1947) для выделения группы аллергических синдромов, характеризующихся семейным предрасположением к аллергии. По их данным, для атопии характерно наличие следующих признаков: 1) возникновение ее как спонтанной сенсибилизации, вызванной иммунопатологическим механизмом, при контакте с антигенами окружающей среды; 2) развитие атопии, приводящее к формированию аллергических болезней, может отмечаться только у человека; 3) атопия представляет собой наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям; 4) при атопии образуется особый тип антител — «реагинов», при проведении специфической иммунотерапии больным с атопическими заболеваниями происходит образование «блокирующих антител».

Предложенная P.G.H. Gell и R.R.A. Coombs в 1964 г. иммунологическая классификация аллергических реакций [8] и последующее открытие K. Ishizaka, T. Ishizaka [9] и S.C.O. Johansson и Bennich [10] IgE явились основой для иммунологической трактовки атопии. В 1975 г. D.G. Marsh [11] определил атопию как врожденную склонность к IgE-опосредуемым реакциям при экспозиции к

небольшим дозам аллергенов. В 1977 г. J. Перус и R.J. Davies [12] обозначили атопию как способность организма развивать повышенную чувствительность к аллергенам, выявляемую постановкой кожных и серологических тестов и связанную с какими-либо определенными клиническими проявлениями аллергии. В широком понимании атопия рассматривается как состояние, характеризующее возникновением симптомов, свойственных таким аллергическим болезням, как бронхиальная астма, АД, аллергический риноконъюнктивит, семейным предрасположением к аллергии, независимо от наличия специфической сенсибилизации к определенным группам аллергенов [13].

С позиций современных достижений аллергологии и клинической иммунологии, атопия рассматривается как врожденная склонность к гиперпродукции общего и специфических IgE, выявляемая постановкой кожных проб с аллергенами или обнаружением их в периферической крови и ассоциируемой с развитием аллергических реакций и болезней, протекающих по немедленному типу.

По механизму развития АД является IgE-опосредуемым заболеванием, но после манифестации клинических проявлений течение его может сопровождаться развитием обострений кожного аллергического процесса, ассоциированных с гиперчувствительностью замедленного типа и развитием аутоиммунного компонента [3]. Начальная фаза развития АД обуславливается активностью плазмоцитойдных дендритных клеток, повышением функциональной активности Th2, последующей активацией В-лимфоцитов и связанной с ней гиперпродукцией общего и специфических IgE, обуславливающей развитие сенсибилизации к экзогенным аллергенам. Проникновение во внутренние среды организма причинно-значимых аллергенов и взаимодействие их с фиксированными на поверхности тучных клеток, базофилов специфическими IgE ведут к активации этих клеток, высвобождению из них преформированных и синтезируемых de novo медиаторов, индуцирующих развитие аллергического воспаления кожи [3, 4].

У детей раннего возраста АД чаще всего инициируется сенсибилизацией к белкам коровьего молока, яиц, рыбы, злаков, ряда овощей и фруктов. У детей более старших возрастных групп в развитии АД возрастает значение ингаляционных аллергенов (аллергенов домашней пыли, *Dermatophagoides prettonnyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, эпидермальных, пыльцевых аллергенов, аллергенов спор плесневых грибов), которые проникают в организм не только через дыхательные пути, но и через поврежденную кожным воспалительным процессом сухую кожу. При продолжительном течении АД у больных отмечается развитие хронического воспаления кожных покровов [3, 5], вызываемого антигенспецифическими Т-лимфоцитами, при этом патогенетическую основу

его составляют иммунопатологические реакции IV типа (гиперчувствительность замедленного типа). У детей с тяжелым АД отмечается вовлечение в патогенез аутоиммунного компонента с образованием аутоантител к протеинам дермы [4, 14].

Развитие атопических болезней и в том числе АД определяется взаимодействием генетических и средовых факторов. Для этой группы болезней свойственны признаки полигенного наследования [15]: 1) чем реже регистрируется болезнь в популяции, тем выше риск для родственников пробанда и тем большая разница в величине риска между родственниками I и II степени родства; 2) чем более выражена болезнь у пробанда, тем выше риск для его родственников; 3) риск для родственников пробанда будет выше, если имеется другой больной кровный родственник; 4) в случае разницы частоты болезни по полу риск развития заболевания для родственников будет выше, если пробанд относится к менее поражаемому полу.

Доказательства наличия полигенного наследственного предрасположения к АД (атопической экземе) получены при использовании близнецового метода. В Дании были обследованы 7000 пар близнецов на предмет выявления конкордантности их по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, поллиноз, экзема), результаты исследования подтверждали более высокую конкордантность проявлений экземы у монозиготных близнецов (15,4%) по сравнению с дизиготными (4,5%) [16]. Обследование близнецов свидетельствует о том, что генетические и средовые факторы определяют развитие АД на 50% для действия каждого из этих факторов. Генетически детерминированной при аллергических заболеваниях, и в частности при АД, может быть совокупность патогенетических звеньев, способствующих формированию аллергического процесса. Не исключается влияние генетических факторов на процесс проникновения аллергенов во внутренние среды организма, взаимодействие иммунокомпетентных клеток с антигеном, продукцию IgE, синтез медиаторов и цитокинов, экспрессию рецепторов к ним, взаимодействие клеточных структур с антигеном и комплексом антиген-антитело [16, 17].

Гены, предрасполагающие к возникновению атопических болезней, содержат полиморфизмы (варианты), обусловленные отклонением последовательности структурных компонентов генов, что является причиной изменений их функции. Гены, участвующие в развитии болезни, могут быть идентифицированы путем позиционного клонирования или исследования кандидатных генов. Метод позиционного клонирования позволяет обнаружить связи болезни и генетических маркеров известной хромосомой локализации. Кандидатные гены представляют собой гены, вовлекаемые в развитие болезни.

Роль кандидатных генов в развитии патологического процесса может быть установлена пу-

тем определения полиморфизма соответствующих генов и выявления ассоциации с болезнью. Гены могут вызывать предрасположенность к развитию атопии в целом или влиять на специфический IgE-ответ к экзогенным аллергенам, выраженность аллергического воспаления.

В настоящее время важным геном предрасположенности к возникновению atopических болезней считается ген, кодирующий β -цепь высокоаффинного рецептора к IgE (Fc ϵ R1), расположенный в хромосоме 11q12-13. Молекулярные варианты Fc ϵ R1 могут способствовать развитию атопии путем повышения экскреции тучными клетками медиаторов аллергического воспаления или активации экспрессии рецепторов для IL4 и CD40-лиганда [18]. Обнаружен вариант гена Fc ϵ R1, вызывающий замену аминокислот Glu237Glu соответствующего белка, ассоциированного у индивидуумов австралийской популяции с положительными кожными проблемами на пыльцевые и клещевые аллергены [19].

Выявлена связь между высокой распространенностью atopических проявлений и влиянием на их развитие матерей, страдающих atopическими болезнями [20].

Генетически детерминированной при atopических болезнях является гиперпродукция IgE. Контроль синтеза IgE осуществляется Ir-генами и системой HLA. Развитие аллергических реакций связано с тремя типами генетического регулирования: регулирование синтеза IgE, не связанное с комплексом гистосовместимости; генетическое регулирование, ассоциированное с главным комплексом гистосовместимости; определяющее функционирование супрессорных генов и генетическое регулирование, связанное с выраженностью иммунного ответа на антигенное воздействие [21].

Хромосома 5a23-31 содержит гены, контролирующие уровень IgE, уровень IL4, IL13, индуцирующих синтез IgE, синтез IL3, IL5, IL9, IL12, участвующих в развитии аллергического воспаления, а также гены, кодирующие синтез глюкокортикоидного и β_2 -адренергического рецептора.

IL4 синтезируется CD4 и CD8 Т-лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами. IL4 активирует транскрипцию генного локуса тяжелой цепи ϵ иммуноглобулинов.

Важной функцией IL4 является активация экспрессии высокоаффинного рецептора к IgE-Fc ϵ R1 на В-лимфоцитах. Кроме этого, IL4 стимулирует продукцию В-лимфоцитами адгезивных молекул, усиливает цитолитическую активность CD8-лимфоцитов, способствует повышению экспрессии молекул MHC II класса на макрофагах и моноцитах, усиливает антигенпрезентирующую активность макрофагов, тормозит развитие макрофагальных колоний и высвобождение IL1, IL12, IFN γ . Ген IL4 локализуется в коротком плече в участке 31.1 хромосомы 5. Обнаружено несколько точечных полиморфизмов в промоторной области

гена IL4. Полиморфизм 33с/т выявляет ассоциацию с увеличенным синтезом IL4 и уровнем общего IgE в российской популяции [22].

IL13 синтезируется активизированными CD4 и CD8-лимфоцитами при воздействии поликлональных стимулов. IL13 индуцирует пролиферацию В-лимфоцитов и в процессе иммунного ответа на антигенное воздействие переключает синтез с IgG₄ на IgE совместно с костимуляцией CD40/CD40L. IL13 вызывает экспрессию таких поверхностных антигенов как низкоаффинный рецептор Fc ϵ R2 (CD23) и MHC II. IL13 принимает участие в дифференцировке Th0-лимфоцитов в Th2-лимфоциты в период развития эффективной фазы аллергического воспаления. Эффекторная функция IL13 состоит в индуцировании аллергического воспаления, гиперпродукции IL13 в легких и гиперсекреции слизи. IL13 увеличивает экспрессию моноцитами и макрофагами большого числа молекул семейства интегринов (CD1b6, CD11c, CD18, CD29), играющих существенную роль в клеточном взаимодействии, и молекул MHC II. IL13 тормозит продукцию провоспалительных медиаторов макрофагами и моноцитами, таких как простагландины, реактивные формы кислорода, оксид азота. IL13 воздействует также на клетки негемопоэтического ряда (фибробласты, эндотелиальные клетки, эпителиальные и гладкомышечные клетки). IL13 усиливает процесс экспрессии молекул адгезии из эндотелиальных клеток. Полиморфизм гена IL13 по транзиции C-103T в его промоторной области ассоциирован с бронхиальной астмой и атопией [23]. В кодирующем гене IL13 в положении 1.30 обнаружена замена аргинина на глутамин, связанная с изменением уровня общего IgE в сыворотке крови. Указанные изменения в гене IL13 влияют на процесс связывания его с рецептором.

Полиморфизм в различных участках генов рецепторов для цитокинов оказывает влияние на продукцию соответствующего белка, что может обуславливать изменение действия цитокинов. Полиморфизм в гене IL4R α , который расположен в хромосоме 16p 11-12, является маркером атопии [24].

IL5 продуцируется Т-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами. IL5 является хемотрактантом, он усиливает продвижение эозинофилов в очаг воспаления и пролонгирует длительность жизни их в очаге воспаления. IL5 является маркером аллергического воспаления при atopических заболеваниях у детей, его ген расположен в хромосоме 5q31.1 [25].

Существует связь между наследственной предрасположенностью к развитию atopических болезней и областью хромосомы 6p, в которой расположен ген главного комплекса гистосовместимости (MHC), играющего ведущую роль в регулировании иммунного ответа. Система HLA (главный комплекс гистосовместимости человека) осуществляет генетический контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток организма, распозна-

Таблица 1

Результаты изучения генов-кандидатов при АД

Ген	Название гена	Локус	Варианты
TLR2	Toll-подобный рецептор 2	4q32	Arg753Glu
IFN2	IFN-регулирующий фактор	4q35	-467G/A
CSF2	Колонистимулирующий фактор 2	5q31	-677A/C 3606 T/C, 3928 C/T
IL18	IL18	5q31	Arg 130 Glu
CD14	Антиген дифференциации моноцитов CD14	5q31	-159 C/T
IL12B	Интерлейкин 12B	5q31-33	1188 A/C
SPINKS	Ингибитор сериновой протеазы		Glu 420Lys
GSTP	Глутатион S-трансфераза PI	11q13	Пе 105 Val Гаплотипы
CMA1	Химаза тучных клеток	14q11	BSTX1 -1903 G/A
CARD15	Caspase recruitment domain-containing protein 15	16q12	2722 G/C
RANTES	Regulated on activation normally T-cell expressed plus secreted	17q11-q12	-403 A/G
Eotaxin	Эотаксин	17q21	-426 C/T -384 A/G
TGFβ1	TGFβ1	19q13.1	Arg 25 Pro
SCCE	Хемотриптаза рогового слоя	19q13	AACCins

* по данным [29].

вание своих и чужеродных клеток, запуск и становление иммунного ответа. Комплекс генов HLA компактно расположен на коротком плече аутосомной хромосомы 6 [26].

Гены HLA класса I подразделяются на локусы A, B, C. Гены локуса HLA-D кодируют молекулы II класса HLA DP, DQ, DR. Важной функцией системы МНС является процессинг и презентация иммунокомпетентных пептидов, образующихся в результате протеолиза чужеродных пептидов, против которых в последующем и развивается иммунный ответ. Антигены МНС класса II обеспечивают взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с Т-хелпером, а антигены МНС класса I — с Т-эффектором-киллером с помощью молекул-коцепторов-CD для Т-хелперов и CD8 для Т-киллеров. Распознавание пептидов молекулой МНС II класса ведет к формированию Th1 и Th2-лимфоидных клеток, при этом Th2-клетки индуцируют развитие гуморального иммунного ответа, а Th1-лимфоциты участвуют в реализации клеточного иммунного ответа. Существует связь между атопией

и различными аллелями HLA (HLA II класса DR4, DR7). Определенные аллели генов HLA класса II связаны с наличием общей предрасположенности к развитию атопических болезней. Так, выявлена ассоциация АД с HLA B8, DR2, DR5 [3]. Маркерами предрасположенности к обусловленной полливалентной сенсibilизацией комбинированной аллергической патологии (сочетанные проявления АД, бронхиальной астмы, поллинозов) служат HLA B12, B7, DR2 [27]. Значение генетических предпосылок в изменении иммунного ответа у лиц с наследственным предрасположением к аллергическим болезням и, в частности к АД, подтверждает наличие у 19,2% членов их семей гипериммунноглобулинемией E [28].

Риск развития у ребенка аллергического заболевания и в том числе АД возрастает с увеличением степени наследственного предрасположения к аллергии и увеличения аллергенной нагрузки в условиях снижения барьерной функции полостных органов и кожи, возникающего в результате повреждающего действия средовых факторов.

Таблица 2

Результаты геномных исследований у больных АД

Источник	Популяция	Выборка	Локусы
Lee YA et al. [32]	Европа	199 семей с 2 больными сибсами	3q21, 3q21
Cookson WQ et al. [33]	Великобритания	148 детей с активным АД	1q21, 17q25, 20 p, 16q-tel
Bradley M. [34]	Швеция	109 семей (197 пар больных сибсов)	3p24-22, 5p13, 6q16, 10p13-12, 18q21, 4q24-26, 6p, 1p32, 18p, 21q21, 7p14, 13q14, 15q14-15, 17q21, 3q14
Haagerup A et al. [35]	Дания	23 семьи с больными сибсами	3p26-24, 4p15-14, 18q11-12

При АД генетически детерминированными могут быть и другие звенья аллергического процесса и, в частности, изменения на уровне других биологически активных соединений, участвующих в его патогенезе: Toll-подобный рецептор, IFN, колоние-стимулирующий фактор, IL8, CD14, IL12, ингибитор сериновой протеазы, глутатион-S-трансфераза, химаза тучных клеток, каспаза, RANTES, зотаксин, TGF β , хемотриптаза рогового слоя.

В табл. 1 представлены результаты изучения генов-кандидатов при АД с названием гена, локуса вариантов гена.

Доказано наличие генетической связи продукции специфических IgE против различных аллергенов к полиморфным TCRA маркерам при изучении sibсов с атопией [30]. Этот ген может играть важную роль и в развитии АД.

В популяции пациентов с АД в Японии был найден некодирующий полиморфизм гена химазы

и гена серинпротеазы тучных клеток, предрасполагающих к развитию атопии с кожными проявлениями аллергии [31].

Проведение геномных исследований позволяет идентифицировать участки генома, с которыми ассоциируется развитие АД. В табл. 2 представлены результаты геномных исследований у больных АД, которые были проведены в различных странах.

Проведение скрининговых геномных исследований не дает возможности идентифицировать специфические гены. Изучение генов-кандидатов позволяет установить их связь с атопией — АД и другими атопическими заболеваниями.

Учитывая особенности различных групп пациентов, позитивно отвечающих на определенный вид патогенетической терапии, перспективным представляется проведение фармакогенетических исследований, которые позволят оптимизировать комплексное лечение АД у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генкина Н.И. Распространенность, факторы риска и течение атопического дерматита у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2006.
2. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. М.: ИСБН-5, 1998.
3. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999.
4. Атопический дерматит. Под ред. Ю.В. Сергеева. М.: Медицина для всех, 2002.
5. Tay YK. The prevalence and descriptive epidemiology of atopic dermatitis in Singapore school children. Br. J. Dermatol. 2002; 146: 101–106.
6. Girolomoni G. The epidemiology of atopic dermatitis in Italian schoolchildren. Allergy. 2003; 58: 420–425.
7. Соколова Т.С., Лусс Л.В., Рошаль Н.И. Пищевая аллергия у детей. Л.: Медицина, 1977.
8. Gell PGH, Coombs RRA. Clinical aspects of immunotherapy. Ed. F.A. Davies. Philadelphia, 1964.
9. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbook MM. Physicochemical properties human reaginic antibody. Presence of unique immunoglobulin as carrier of reaginic activity. J. Immunol. 1966; 97: 75–85.
10. Johanson SCO, Bennich H. Studies of a new class of human immunoglobulin E properties. Inter. Killander J. Nobel symposium. Stockholm Almqvist and Wiksell. 1967: 193–197.
11. Marsh DG. Allergens. V.3. New York: Academic Press, 1975: 771–759.
12. Pepys J, Davies RJ. Allergy. In: Clark TJH, Goodfrey S. Asthma. London: Chapman and Hall, 1971.
13. Aberg N. Allergic diseases in children and adolescents. Goteborg: Goldenburg, University, Sweden, 1988.
14. Сурков А.Г., Сенцова Т.Б., Ревякина В.А., Бакович Е.А. Взаимосвязь между продукцией антимитохондриальных антител АМА-М2 класса IgG и продукцией специфических IgE антител к пищевым аллергенам у детей с атопическим дерматитом. Вопр. совр. пед. 2006; 1 (5): 556.
15. Бочков Н.П., Захаров М.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. М.: Медицина, 1984.
16. Edforst-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. Acta Allergol. 1971; 26: 249–285.
17. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998.
18. Hopkin JM. Molecular genetic of the high affinity IgE-receptor. Monograph Allergy. 1996; 33: 97–108.
19. Hill RM, James AJ, Faux JA. Fc epsilon R1-beta polymorphisms and risk of atopy in a general population sample. BMJ. 1995; 311: 776–779.
20. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF. Localisation of atopy and β subunit of the high affinity IgE receptor (Fc ϵ R1) on chromosome 11q. Lancet. 1993; 341: 332–334.
21. Marsh DG, Hsu SH, Hussain R et al. Genetic of human immune response to allergens. J. Allergy Clin. Immunol. 1980; 65: 332–342.
22. Казначеев В.А., Гервазиев Ю.Б., Гервазиева В.Б. Частота встречаемости полиморфизма (с-33Т) в промоторе гена IL4 у больных атопической бронхиальной астмой в российской популяции. Астана. 2005; 6 (1–2): 18–22.
23. Heinzman A, Mao XQ, Akaiwam. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. Hum. Mol. Genet. 2000; 9: 549–559.
24. Deichmann KA, Pleinzmann A, Forster J et al. Linkage and allelic association of atopy and markers flanking the IL-4-receptore gene. Clin. Exp. Allergy. 1998; 28: 151–155.
25. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 5: 192–200.
26. Wjst M, Fisher G, Immervoll T et al. A genom-wide search for linkage to asthma. German Asthma genetic Group Genomics. 1999; 58: 1–8.
27. Яздовский В.В., Балаболкин И.И. HLA-маркеры полиаллергии при атопических заболеваниях у детей. Иммунология. 2000; 1: 36–38.
28. Топорова Н.П., Синявская О.А. Экзема и нейродермит у детей. 3-е изд. Екатеринбург: Изд-во «Уральский рабочий», 1993.
29. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых: Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (Американская академия аллергии, астмы и иммунологии). Группа PRACTALL, М.: ООО АРТ, МЕДИЛ Print, 2006.
30. Moffatt MF, Hill MR, Cornelis F et al. Genetic linkage of T-cell receptor alpha/delta complex to specific IgE responses. Lancet. 1994; 343: 1597–1600.
31. Mao XQ, Shirakawa T, Ishikawa T et al. Association between genetic variants of mast-cell chimase and eczema. Lancet. 1996; 343: 581–583.
32. Lee YA, Wahn U, Kehr R et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps in chromosome 3q21. Nat. Genet. 2000; 26: 470–473.
33. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. Nat. Genet. 2001; 27: 372–373.
34. Bradley M, Soderhall C, Lutmani K et al. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosome 3,13,15 and 18 in a Swedish population. Hum. Mol. Genet. 2002; 11: 1539–1548.
35. Haagerup A, Bierke T, Sniotz PO et al. Atopic dermatitis—a total genome-scan for susceptibility genes. Acta Derm. Venerol. 2004; 84: 346–352.