

Б.М. Пухлик, д-р мед. наук, профессор
Асоціація алергологів України



Д-р мед. наук, профессор
Б.М. Пухлик

Проблемы наследственности в возникновении аллергических заболеваний

Расшифровка генома человека, завершившаяся в 2003 г., знаменовала собой начало новой эры, эры индивидуальной (молекулярной) медицины и ее дочернего направления – медицины предиктивной (предсказательной). По мнению Баранова [1], научить человека жить в согласии со своими генами – привилегия современной медицины. Естественно, оптимальным способом предупреждения заболевания является ориентация, прежде всего, на его генетические параметры. Лерой Гуд (2002) считает, что медицина XXI в. будет предсказательной, превентивной, персонифицированной и предусматривающей активную роль самого пациента.

К сожалению, в Украине очень мало делается для изучения соотносительного вклада генетических и внешнесредовых факторов в развитие мультифакториальных заболеваний, в частности аллергических (АЗ). Понимание этого, безусловно, среди украинских ученых и аллергологов существует, однако многочисленные нюансы этих факторов или не известны широкому кругу врачей, или непонятны, или недооценены. Тем более этому не способствует отсутствие серьезных научных исследований в данной области. Такую ситуацию нельзя считать нормальной, ибо именно в этой плоскости должна лежать профилактика АЗ.

В этой статье мы начнем рассмотрение соотносительной роли наследственности и среды в возникновении АЗ. Здесь мы остановимся лишь на вопросах наследственности в генезе АЗ, тем более что после работ сотрудников Винницкого медицинского университета в 90-х годах прошлого столетия (Б.И. Коган, Ю.М. Мосторов, Б.М. Пухлик, Ф.З. Савранский, Л.В. Михей и др.) в отечественной литературе мы не встречали публикаций, посвященных этой немаловажной проблеме.

К мультифакториальным болезням большинство специалистов относят бронхиальную астму (БА). В отношении протич АЗ таких данных нет или почти нет. Наследование

мультифакториальных заболеваний не подчиняется законам Г. Менделя, как это имеет место при моногенных болезнях, а основано на эмпирических данных. Болезни с наследственной предрасположенностью могут реализоваться только путем тесного взаимодействия генетической конституции (полигенов или моногенов) индивида и факторов внешней среды как неотъемлемых факторов. В связи со сложностью природы этой группы болезней и их несоответствием классическим типам наследования часто говорят об аддитивно-полигенном наследовании с пороговым эффектом, то есть развитие заболевания достигается только тогда, когда суммарное действие генов (аллелей) превышает определенный порог, необходимый для развития признака. Для этих целей в настоящее время используются генеалогический, популяционный, близнецовый метод и другие, более современные исследования, в частности молекулярно-генетические. При определенном пороге, «пике подверженности», в сочетании с комплексом неблагоприятных средовых факторов создается фенотип болезни [4].

В основе генеалогического метода лежит составление и анализ родословных. Как метод изучения генетики человека генеалогический метод стали применять только с начала XX ст., когда выяснилось, что анализ родословных, в которых прослеживается передача из поколения в поколение какого-то признака (заболевания), может заменить собой фактически неприменимый в отношении человека гибридологический метод. Для грамотного врача совершенно естественно в анамнезе жизни больного интересоваться вопросами наследственности, соответствующими внутрисемейными проблемами, линиями наследования, поколениями и пр. Если риск предрасположенности к семейной патологии оценивается как малый, врач может признать анамнез благополучным. Но если риск оценивается как умеренный и тем более как значительный, это

свидетельствует о необходимости проведения соответствующих диагностических и профилактических мер.

При выявлении наследственной отягощенности такие индивиды, даже если они вполне здоровы, должны быть отнесены к группе повышенного риска, взяты на учет и находиться в дальнейшем под регулярным врачебным наблюдением. Особое внимание следует уделить на профилактику, которая должна проводиться у лиц, еще не имеющих клинических проявлений болезни, но «угрожаемых» по данному заболеванию, например, при обнаружении в семье болеющих АЗ.

Аллергологи, особенно аллергологи-педиатры, прекрасно знают, какие рекомендации и советы необходимо давать будущим и состоявшимся матерям, болеющим АЗ или имеющих мужей, страдающих каким-либо АЗ. Не вдаваясь в конкретику (ее достаточно в наших и прочих публикациях), мы считаем такой поход обязательным и чрезвычайно важным в отношении семей, где есть больные АЗ [6].

Исходя из теоретической модели полигенных болезней, можно заключить, что вероятность развития болезни среди родственников больных, страдающих мультифакториальным заболеванием, намного выше, чем в общей популяции. Подверженность тем выше, чем выше уровень влияния средовых факторов, поскольку родственники имеют общую среду обитания, особенно по отношению к родственникам 1-й степени родства. Хорошо известно, что при наличии АЗ у обоих родителей симптомы атопии возникают у 75% детей. В том случае, если заболевание отмечается у одного из родителей, частота возникновения АЗ у детей снижается до 50%. Повышенная чувствительность у потомков может возникнуть как к тем же аллергенам (АГ), что и у родителей, так и к иным АГ. Поэтому принято считать, что наследуется не конкретное АЗ, а лишь предрасположенность к аллергии вообще [6].

В период первого проведенного нами клинико-эпидемиологического динамического исследования популяционного масштаба в 1981–1982 гг. (было охвачено свыше 65 тыс. человек), установленная частота АЗ среди населения не превышала 7%, через 10 лет при аналогичном исследовании (охвачено свыше 35 тыс. человек) она возросла на 3%. В настоящее время (исследованием все в той же Винницкой области в 2013–2015 гг. было охвачено свыше 7 тыс. человек) она превышала 25%. Уже при первом исследовании 1981–1982 гг. нами было установлено, что в семьях лиц, страдающих БА, АЗ были зарегистрированы в 32,1% случаев, в семьях, страдающих аллергическим ринитом (АР), – в 17,7%, то есть достоверно чаще, нежели среди прочего населения.

Изучение ассоциаций мультифакториальных заболеваний с определенными генами основано на предположении о том, что если тот или иной ген участвует в формировании предрасположенности к мультифакториальному заболеванию, какой-то из его аллелей должен обнаруживаться у больных значительно чаще, чем в популяции, частота встречаемости других аллелей этого гена у больных должна быть ниже, чем в популяции [5].

В большинстве случаев в качестве тестируемого маркера выбирают аллели таких генов, продукты которых

могут участвовать в патогенезе заболевания. При обнаружении увеличенной частоты встречаемости исследуемого маркера у больных по сравнению с контролем можно сделать заключение о существовании его ассоциации с заболеванием. Такая ассоциация может иметь две основные причины:

- исследуемый генетический маркер может быть одним из генов, определяющих предрасположенность к заболеванию, а его продукт – существенным звеном патогенеза заболевания;
- существует неравновесие по сцеплению между геном, мутации в котором приводят к развитию заболевания, и маркерным локусом.

В этой связи в последние десятилетия интенсивно изучается связь и ассоциации мультифакториальных заболеваний с генетическими маркерами (моногенно наследуемыми признаками). Первые исследования ассоциации между группами крови системы АВО и различными заболеваниями были выполнены в России в 20-е годы прошлого века. Много работ было выполнено по установлению связи генов главного комплекса гистосовместимости HLA с АЗ. В настоящее время выполняются значительно более глубокие исследования, связанные с определением ДНК и т. п., однако они гораздо менее масштабны. Так, к примеру, нами было установлено, что АЗ существенно чаще встречаются у лиц с II группой крови (А), были выявлены и существенно отличающиеся ассоциации не только по общеизвестным системам АВО, резус, но и системам MN, P (с профессором Б.И. Коганом, Л.В. Михей), распределению гаптоглобинов (профессором Ю.М. Мостовым).

При обследовании 2 270 детей в США установлено, что при наличии БА относительный риск любого второго АЗ варьирует от 1,8 до 4,8, при наличии АР – от 2,0 до 12,9 [1]. Сходные результаты получены в исследовании 3 916 пациентов во Франции. Однако было показано, что имеет место тенденция к более высокому риску проявления однотипных АЗ: например, чаще сочетаются друг с другом заболевания с преимущественно кожной симптоматикой (атопический дерматит (АД), крапивница (КР), контактный дерматит) или заболевания, затрагивающие респираторный тракт (БА, АР). Наконец, АЗ могут последовательно сменять друг друга в онтогенезе. В типичных случаях у пациента с атопией с возрастом развивается спектр АЗ, определяемый как «атопический марш»: на первых годах жизни преобладают желудочно-кишечные и экзематозные кожные симптомы, часто вызываемые пищевыми АГ, позже развивается БА и АР на ингаляционные АГ.

Близнецовый метод – один из методов медицинской генетики, который применяется для оценки соотносительной роли наследственности и среды в развитии разнообразных признаков, аномалий строения, мультифакториальных заболеваний [5]. Этот метод, основанный на изучении внутрипарного различия близнецов, оказывается полезным в индивидуальной оценке реакции на применяемые лекарственные средства (ЛС), что чрезвычайно могло бы обогатить современные клинические испытания. Они, безусловно, полезны при разработке профилактических мероприятий с учетом влияния наследственных и внешнесредовых факторов.

Близнецовый метод с использованием только монозиготных (МЗ) близнецов может применяться для оценки степени влияния ЛС. С этой целью рассматривается

влияние какого-либо фактора на одного из партнеров из монозиготной близнецовой пары, а другой близнец выступает в роли контроля. Этот подход иногда обозначается как близнецовый метод контроля по партнеру. Такой подход может использоваться тогда, когда необходимо на малой выборке оценить, например, действие лекарственного препарата. Применение других подходов потребовало бы гораздо большего числа участников клинического эксперимента.

Нелишне напомнить, что директором ЦНИЛ (центральной научно-исследовательской лаборатории) Винницкого мединститута был создан один из наибольших в мире банков близнецов (свыше 3 тыс. пар), что открывало дорогу к весьма важным интересным исследованиям в различных сферах медицины. Уверен, что сегодня, когда в мире чрезвычайно распространены АЗ, следует вернуться ко многим проведенным популяционным, генетическим, антропогенетическим, близнецовым методам исследования, методологию которых заложил еще профессор Б.И. Коган. Это принесет новые серьезные успехи не только в научной, но и практической сфере отечественной медицины.

С генетической точки зрения, не все близнецы одинаковы. Выделяют МЗ (однойяцевых) близнецов, которые генетически идентичны, так как развиваются из одной зиготы вследствие ее дробления с образованием двух эмбрионов. В связи с этим различия между однойяцевыми близнецами определяются главным образом факторами внешней среды. Дизиготные близнецы (ДЗ; разнойяцевые) возникают при оплодотворении одновременно двух яйцеклеток двумя разными спермиями. ДЗ близнецы могут быть и одного, и разного пола. По своему генотипу они похожи не в большей степени, чем родные братья и сестры, не близнецы. Таким образом, ДЗ близнецы генетически существенно различаются, и их различие (дискордантность) определяется не только внешнесредовыми факторами, но и особенностями генотипа.

Если какое-либо заболевание вызывается преимущественно факторами среды, то при поражении им одного из близнецов вероятность того же заболевания у партнера в значительной степени сходна для МЗ и ДЗ близнецов. Если же патологическое состояние определяется преимущественно наследственными факторами, то частота совпадений диагноза заболеваний у МЗ близнецов значительно превышает ее у ДЗ близнецов.



Рис. 1. МЗ близнецовая пара К., страдающая поллинозом

Степень количественной оценки влияния наследственности (h) и среды (E) часто оценивается по формуле Хольцингера:

$$h = \frac{(СМЗ - СДЗ)}{(100 - СДЗ)} \times 100;$$

$$E = 100 - h,$$

где СМЗ – конкордантность в группе МЗ близнецов; СДЗ – конкордантность в группе ДЗ близнецов.

На материале обследования нами 111 близнецовых пар (1985), среди которых 50 оказались МЗ, а 61 – ДЗ, АЗ были выявлены у 36 пробандов в 23 парах (16,2%). Причем, среди МЗ эта частота была равна 22,0%, среди ДЗ – 11,5% (различие достоверно, при $p < 0,05$). Среди МЗ конкордантность по АЗ установлена в 9 парах из 13 (коэффициент внутриварной корреляции равен 0,69), среди ДЗ – в 4 парах из 10 (соответственно, 0,40). В соответствии с этим доля наследуемости признака, рассчитанная по формуле Хольцингера, равна 0,48. Это указывает, что в возникновении АЗ имеют значение как наследственные, так и внешнесредовые факторы, однако доля последних преобладает. В то же время при АЗ органов дыхания (АР, БА) доля наследуемости значительно выше – 0,57, то есть здесь роль наследственности уже преобладает.

На рисунках приведены 2 близнецовые пары. На рисунке 1 – МЗ близнецовая пара К., которые до момента обследования уже 15 лет страдали поллинозом с гиперчувствительностью к АГ луговых трав (и сроки начала заболевания, и сроки острой фазы заболевания, и данные кожных проб с АГ полностью совпадали).

На рисунке 2 приведена ДЗ пара близнецов Ш., среди которых близнец Ш.Ф., страдающий гипоацидным гастритом, в армии имел тяжелую анафилактическую реакцию на введение противостолбнячной сыворотки, а в последующем – клинику АД. У близнеца Ш.Я. ничего подобного не выявлено. Данные обследования этих близнецовых пар подтверждают вышеуказанные литературные и собственные данные.

В отношении современных молекулярно-генетических ассоциаций установлено, что между генами-белками и БА выявлена ассоциация с глутатион-S-трансферазой (GST) M1, T1, интерлейкином-4 (IL-4) и 4R, фактором некроза опухоли- α (TNF- α) [7].

Современные генетические и геномные исследования демонстрируют наличие не менее трех групп генов, наиболее значимые эффекты которых в отношении АЗ позволяют определить их как «гены атопии» (экспансии IgE), «гены воспаления» и «гены органной специфичности» [7, 8]. В сообщении авторов приняты к рассмотрению только гены, для которых значение балла составило



Рис. 2. ДЗ пара близнецов Ш., один из близнецов страдает гипоацидным гастритом

не менее 0,01; для исследованных заболеваний таких генов было 110. Наибольшее значение балла для БА составило 1,761 (ген ADRB2), АД – 1,393 (FLG), AP – 0,158 (CD14), поллиноза – 0,188 (FLG), лекарственной аллергии – 1,081 (NAT2), пищевой аллергии – 0,338 (HLA-DQB1), KP/отек Квинке – 0,486 (HLA-DRB1), уровня IgE – 1,253 (CD14).

Пять генов оказались общими для всех АЗ и IgE: HLA-DQB1, HLA-DRB1, IL-4, IL-4RA, MS4A2. Эти гены могут быть названы синтропными применительно к АЗ. Кроме того, еще пять генов – HLA-DQA1, LTC4S, IL-13, IL-10, TGF- β 1 – были общими для IgE и всех АЗ, кроме одного: HLA-DQA1 и LTC4S не связаны с пищевой аллергией, IL-13 – с KP/отеком Квинке, IL-10 и TGF- β 1 – с поллинозом.

Так, гены HLA II класса (HLA-DQB1, HLA-DRB1, HLA-DQA1) участвуют в распознавании антигенов и обеспечивают межклеточные взаимодействия антигенпрезентирующих клеток с Т-лимфоцитами, запуская иммунный ответ. Гены комплекса HLA расположены в кластере на хромосоме 6p21, в регионе, для которого неоднократно показаны сцепление и ассоциации с многочисленными иммунозависимыми заболеваниями, в том числе аллергическими, аутоиммунными и инфекционными.

Гены IL-4 и IL-13 кодируют одноименные цитокины, имеющие критическое значение в IgE-опосредованных реакциях, инициируя Th2-иммунный ответ, характерный для атопического типа аллергии. Эти гены расположены в хромосомном регионе 5q31, для которого также получены неоднократные подтверждения связи с АЗ. Оба цитокина контактируют с клетками-мишенями через специфические рецепторы, общей субъединицей которых является продукт гена IL-4RA, что обеспечивает перекрывание сигналов IL-4 и IL-13 и, соответственно, сходство их биологических эффектов. Ген IL-4RA расположен на 16-й хромосоме в локусе, сцепленном с АЗ и уровнем IgE; ряд его полиморфизмов оказывает значительное влияние на сигнальную функцию IL-4 и IL-13, предрасполагая к гиперпродукции IgE.

Ген MS4A2 кодирует β -субъединицу высокоаффинного рецептора IgE, ответственного за инициацию аллергического ответа: связывает АГ с IgE, прикрепленным посредством рецептора на поверхности тучных клеток и базофилов, и запускает высвобождение медиаторов воспаления, приводящих к манифестации аллергии. Ген расположен в регионе 11q13, одном из первых картированных локусов IgE и атопии. Лейкотриен С4-синтаза, кодируемая геном LTC4S, участвует в синтезе цистеиновых лейкотриенов, важнейших факторов тканевого воспаления при аллергии. Гиперэкспрессия LTC4S при аспирином-индуцированной астме является главным детерминантом респираторной реакции на аспирин; установлены полиморфизмы в промоторной области гена, ассоциированные с аллергическим фенотипом нетолерантности к аспирину, проявляющимся БА и KP.

Цитокины IL-10 и TGF- β , кодируемые генами IL-10 и TGF- β , соответственно, играют существенную роль в подавлении аллергического иммунного ответа при действии вирусов, ряда микробов и гельминтов. Их повышенной экспрессией, например, объясняют парадоксальную ситуацию, когда гельминтная инвазия, стимулирующая Th2-иммунитет, оказывается протективным фактором в отношении развития АЗ. В соответствии с этим установлено, что именно промоторные

полиморфизмы IL-10 и TGF- β , снижающие уровень экспрессии генов, ассоциированы с развитием и тяжестью течения АЗ.

Для обобщенной характеристики наследственной компоненты разных АЗ, по данным HuGE Navigator, использовали кластерный анализ, дифференцирующий АЗ по группам на основании общности и специфичности ассоциированных с ними генов. Выявлено два крупных кластера: первый включает IgE, БА и АД, второй – другие заболевания. При этом второй кластер разбивается на два подкластера: в первый входят сезонные АЗ – AP и поллиноз, во второй – KP, пищевая и лекарственная аллергии. Очевидно, что кластеризация IgE и АЗ во многом совпадает с имеющимися представлениями об этиологии и патогенезе этих заболеваний, а также с принятой в клинической практике системе диагностики АЗ.

Так, АД часто сопутствует БА и является ее фактором риска в связи с общим патогенетическим механизмом развития, характеризующимся «атопическим маршем». Для этих заболеваний характерна наиболее выраженная связь с атопией по сравнению с другими АЗ. По оценкам экспертов, БА относится к заболеваниям, наиболее часто сопутствующим АД. Интересно отметить, что в первом кластере по доле общих генов уровень IgE ближе к БА. Вероятно, это объясняется тем, что для АД также значительна роль генов, продукты которых обеспечивают проницаемость эпителия и регуляцию воспаления, не связанного с реактивными антителами, особенно на стадии хронизации заболевания. Кластеризация AP и поллиноза, очевидно, связана с общностью АГ и сезонностью проявления. Кроме того, поллиноз является синонимом риноконъюнктивального синдрома, то есть AP и поллиноз – по сути, одно и то же заболевание. Наконец, объединение KP, пищевой и лекарственной аллергии в один подкластер связано, видимо, с общим путем доставки АГ – алиментарным, а также с другими общими механизмами патогенеза, в том числе не имеющими отношения к IgE, например, с задействованностью системы комплемента. Кроме того, KP и отек Квинке известны как один из частых симптомов проявления пищевой аллергии.

Литература по генетическим исследованиям в области аллергии обширна, и печально, что среди авторов почти не представлены украинцы. Тем не менее, без учета этих факторов говорить о профилактике АЗ не приходится.

Список літератури

1. Баранов, В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – С.-Петербург, 2009. – С. 302.
2. Богова, А.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет [Текст] / А.В. Богова, Н.И. Ильина, Л.В. Лусс // Рос. алергол. журн. – 2008. – № 6. – С. 3–14.
3. Заболотний Д.І., Мельников О.Ф., Гогунська І.В., Сидоренко Т.В., Пухлик Б.М. Спосіб формування стану специфічної гіпосенсибілізації в експерименті при полівалентній алергії. Патент на корисну модель № 65022 Україна, опубліковано 25.11.2011, Бюл. № 22.
4. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.В. Медицинская генетика для врачей. – М.: Медицина, 1983. – 144 с.
5. Никитюк Б.А. Близнецовый метод в морфологии развития человека. – В кн: Генетические исследования развития человека на основе изучения близнецовых пар. – М., 1974. – С. 5–20.
6. Пухлик Б.М. Конспект алерголога. – Винница ТОВ «ІТІ», 2008. – 95 с.
7. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Мед. генетика, 2008. – Т. 7, № 9. – С. 3–9.
8. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Синантропные гены аллергических заболеваний. – Генетика. – Т. 46, № 2. – С. 255–261.

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

4-6 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(м. Львів, вул. Коперника, 17)

23

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ГалиMED»

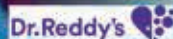
ЗА ПІДРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:

- Українська Асоціація по вивченню болю
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Львівська Асоціація алергологів, імунологів та імунореабітологів
- Українська Асоціація медичного туризму
- Львівський осередок Асоціації перинатологів України
- Львівська обласна Асоціація фізичної терапії
- Українське лікарське товариство у Львові
- Львівський державний університет фізичної культури
- Львівська обласна організація Всеукраїнської Асоціації клінічної хімії та лабораторної медицини
- Львівський обласний центр здоров'я

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:



ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



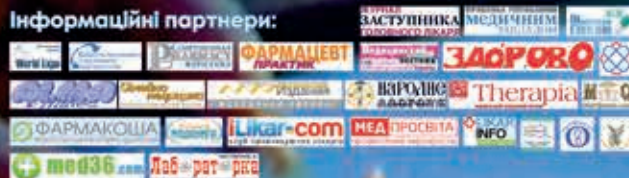
Генеральний інформаційний партнер:



Генеральний телепартнер:



Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®

АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел. (032) 2971369, 2970628

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання
- Лабораторна техніка медицина
- Медичні прилади та інструменти
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями
- Медичний туризм
- Фармацевтичні препарати
- Сучасна клініка та послуги
- Засоби санітарії та дезінфекції
- Страхова медицина

ОСНОВНІ НАУКОВІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 4 квітня** Науково-практична конференція «Медикаментозна алергія: мультидисциплінарний підхід»
- 4 квітня** Науково-практична конференція «Дорожня карта впровадження ISO-15189 в роботу клініко-діагностичних лабораторій»
- 5 квітня** Науково-практична конференція «Сучасні аспекти в комплексному підході до фізичної реабілітації»
- 5 квітня** Семінар «Комунікація з клієнтами поза медичним закладом»
- 6 квітня** Симпозіум з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу»

www.galexpo.com.ua/galmed

www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/