

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Матниязова Зайнаб Тухтабоевна

Бухарский государственный медицинский

институт имени Абу Али ибн Сино

matniyozova.zaynabjon@bsmi.uz

Абстрактный: В настоящее время аллергия является одним из наиболее распространенных патологических состояний у детей. Согласно эпидемиологическим исследованиям, до 25% детей и подростков страдают аллергическими заболеваниями (АД). При развитии аллергии возникает риск тяжелых аллергических реакций, которые могут быть опасны для жизни. Аллергические заболевания (АД) также снижают качество жизни детей и подростков. Надлежащий контроль за этими заболеваниями требует значительных финансовых затрат как со стороны общества в целом, так и со стороны семей с детьми, страдающими аллергией.

Ключевые слова: Аллергические заболевания, дети, атопический дерматит (АД), аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА), сенсibilизация, генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, иммунный ответ, воспалительные цитокины.

Актуальность Все это делает аллергическую патологию одной из главных проблем современной педиатрии. Наиболее распространенными аллергическими состояниями у детей являются атопические заболевания, включая аллергический ринит (АР), атопический дерматит (АД) и бронхиальную астму (БА). За последние два десятилетия распространенность аллергических заболеваний у детей продолжала расти. На развитие этих состояний в значительной степени влияет взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды, приводящее к сенсibilизации организма. Однако точные причины растущей распространенности аллергических заболеваний остаются

неясными. Эпидемиологические исследования, проведенные во многих странах, показали, что высокая распространенность атопических заболеваний связана с западным образом жизни, урбанизацией, загрязнением окружающей среды химическими соединениями и высоким социально-экономическим статусом [1]. В 2000-х годах наблюдался рост распространенности пищевой аллергии (ПДА) у детей. В нескольких исследованиях эта тенденция описывается как новая эпидемия жиров, которые считаются важным фактором роста распространенности аллергических заболеваний, поражающих дыхательную систему у детей и подростков [2]. Частое появление жиров также может быть связано с потреблением генетически модифицированных продуктов и обработанных пищевых продуктов, содержащих химические добавки.

Одним из существенных факторов риска развития аллергических респираторных заболеваний является воздействие табачного дыма. Пассивное курение в детстве, курение матери во время беременности и воздействие табачного дыма в младенчестве причинно связаны с бронхиальной астмой (БА), ее симптомами и снижением функции легких у детей. Табачный дым может усиливать выработку IgE и способствовать повышенной сенсibilизации организма [3].

Сильным фактором риска развития аллергических заболеваний у детей является атопия, которая характеризуется наследственной склонностью к избыточной продукции как общего, так и специфического IgE, что приводит к повышенной чувствительности к аллергенам. Риск проявления аллергии особенно высок у детей и подростков с высоким индексом атопии — у тех, у кого в семейном анамнезе были аллергические реакции и заболевания, положительные кожные пробы на экзогенные аллергены и незначительные клинические признаки аллергии.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, аллергические заболевания менее распространены у детей, проживающих в сельской местности. Считается, что это связано с их более частым воздействием микробных агентов, которые

способствуют созреванию и повышению активности врожденной иммунной системы, потенциально замедляя развитие аллергических состояний [4].

Генетические факторы и факторы окружающей среды играют решающую роль в развитии аллергической патологии у детей. Генетические факторы оказывают сильное влияние на формирование атопических заболеваний. По своей природе это многофакторные заболевания, развитие которых связано с взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды. Клинические наблюдения указывают на связь между атопическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит) и семейной предрасположенностью.

В последние годы исследования были интенсивно сосредоточены на выявлении генетических связей с клиническими вариантами аллергии. Аллергии, в целом, являются полигенными расстройствами, развитие которых определяется множеством генов, кодирующих синтез биологически активных соединений, участвующих в патогенезе аллергических заболеваний. Например, предрасположенность к атопии связана с хромосомой Iq21, которая содержит locus из 30 генов, кодирующих белки, участвующие в формировании и регуляции эпителиального барьера. Было установлено, что мутация в гене, кодирующем филагрин, белок, имеющий решающее значение для поддержания кожного барьера, является основным фактором, предрасполагающим к развитию атопического дерматита[5].

Геномные исследования бронхиальной астмы, атопического дерматита и пищевой аллергии позволили идентифицировать фенотипы заболеваний. Развитие бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита, а также их сочетанных проявлений связано с полиморфными вариантами генов, которые играют ключевую роль в патогенезе атопических заболеваний. Эти гены также определяют чувствительность к фармакологическим методам лечения, включая гены липоксигеназы-5, глюкокортикостероидных рецепторов, β 2-адренорецепторов, фактора некроза

опухоли альфа и ферментов биотрансформации ксенобиотиков [6]. Предрасположенность к бронхиальной астме и другим atopическим заболеваниям может быть связана с вариациями в генах, кодирующих компоненты врожденного иммунитета. Например, генетические вариации в TLR (Toll-подобных рецепторах) вследствие мутаций могут предрасполагать людей к иммунным отклонениям, которые вызывают аллергические состояния [7].

Исследования межгенных взаимодействий при atopических заболеваниях показали, что их экспрессия связана с комбинациями полиморфных вариантов генов. Установлено, что риск развития бронхиальной астмы повышается при взаимодействии трех генов: IL4, IL13 и STAT-6 [8]. Патогенез atopических заболеваний связан с взаимодействием генов и окружающей среды, при котором полиморфные варианты генов и факторы окружающей среды взаимно влияют друг на друга. Перспективным направлением исследований в этой области является идентификация сложных генетических профилей, связанных с фенотипами аллергии.

У детей без atopии в первые годы жизни Th2-поляризация смещается в сторону преобладания Th1-иммунного ответа. Однако, если у ребенка atopия, этого перехода не происходит, и активность Th2-лимфоцитов остается доминирующей, способствуя более позднему проявлению аллергических симптомов. Наличие аллергических заболеваний (АД) у матери является наиболее надежным маркером развития аллергии у новорожденных, поскольку оно является результатом сильного генетического фона и иммунной среды, характерной для аллергических состояний.

Помимо IgE-опосредованных atopических заболеваний, у детей также могут развиваться аллергические состояния, вызванные цитотоксическими реакциями (аллергические реакции с повреждением клеток крови), комплексными иммунными реакциями (васкулит, сывороточная болезнь), гиперчувствительностью замедленного типа (контактный дерматит, тяжелый

хронический атопический дерматит) и комбинированными иммунопатологическими реакциями (острые токсико-аллергические реакции реакции). В дополнение к сильному влиянию генетических факторов на развитие сенсibilизации и атопических заболеваний, ряд факторов окружающей среды влияют на клинические и иммунологические фенотипы в раннем возрасте и даже внутриутробно. Эти факторы включают воздействие пищевых аллергенов на желудочно-кишечный тракт и кожу, воздействие бытовых аллергенов и аллергенов окружающей среды на дыхательные пути, присутствие загрязняющих веществ, таких как табачный дым и другие химические вещества, а также воздействие различных микроорганизмов.

Иммунная система существенно влияет на развитие аллергических заболеваний. Иммунологически аллергическая реакция характеризуется дисфункцией аллергенспецифических Т-клеток с преобладанием патогенных эффекторных Th2-лимфоцитов. Это приводит к активации IgE-опосредованного ответа и развитию аллергического воспаления. Воспаление, возникающее в органах-мишенях при атопических заболеваниях, зависит от взаимодействия между врожденной иммунной системой (например, дендритными клетками) и адаптивной иммунной системой, в частности Т-лимфоцитами. Это взаимодействие определяется типом вовлеченных Т-эффекторных клеток, таких как Th1/Th2, Th9, Th17 и Th22, которые способствуют воспалению. Реакция Th2, которая приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов (IL4, IL5, IL13), является основной движущей силой воспалительного иммунного ответа. Клетки Th17 вовлечены в патогенез подтипов бронхиальной астмы, где нейтрофилы, а не эозинофилы, играют большую роль в воспалении [9].

Между тем, Th1-лимфоциты продуцируют IFN γ , который обладает противовоспалительными свойствами и может подавлять иммунные реакции Th2-типа. Развитие атопических заболеваний происходит из-за нарушения регуляции и дисбаланса между врожденными и адаптивными иммунными

реакциями, которые нарушаются у аллергиков в результате взаимодействия генов и окружающей среды.

При рождении функции врожденной иммунной системы у детей значительно ослаблены. У новорожденных и в послеродовой период дендритные клетки обладают пониженной антигенпрезентирующей способностью, а естественные киллеры (NK-клетки), которые в норме модулируют функции дендритных клеток, обладают пониженной активностью. Это привело к появлению гипотезы о том, что задержка созревания врожденной иммунной системы, включая дендритные клетки, является одним из факторов, способствующих развитию атопии [10]. Функциональное созревание дендритных клеток происходит за счет взаимодействия Toll-подобных рецепторов на их поверхности с микробными лигандами. На функциональную компетентность дендритных клеток также влияет трансплацентарный перенос микробных лигандов в антенатальный период [11].

Аллергенспецифические регуляторные Т-клетки (Treg) участвуют в патогенезе atopических заболеваний. Дефицит этих клеток может способствовать развитию атопии и аллергических заболеваний. Treg-клетки играют решающую роль в контроле иммунопатологических процессов и подавлении аллергических реакций и заболеваний. Высокий уровень Treg-клеток обеспечивает защиту от атопии и аллергических заболеваний.

Атопическая сенсibilизация к аллергенам окружающей среды может развиваться еще внутриутробно. Аллергенные пептиды, попадающие в организм матери, могут активировать иммунную систему плода, которая впоследствии служит предварительной адаптацией к воздействию антигенных агентов окружающей среды. Ранняя сенсibilизация может в значительной степени способствовать Th2-поляризации иммунного ответа, которая часто наблюдается у новорожденных.

У детей без атопии в первые годы жизни Th2-поляризация смещается в сторону преобладания Th1-иммунного ответа. Однако, если у ребенка атопия,

этого перехода не происходит, и активность Th2-лимфоцитов остается доминирующей, способствуя более позднему проявлению аллергических симптомов. Наличие аллергических заболеваний (АД) у матери является наиболее надежным маркером развития аллергии у новорожденных, поскольку оно является результатом сильного генетического фона и иммунной среды, характерной для аллергических состояний.

Помимо IgE-опосредованных atopических заболеваний, у детей также могут развиваться аллергические состояния, вызванные цитотоксическими реакциями (аллергические реакции с повреждением клеток крови), комплексными иммунными реакциями (васкулит, сывороточная болезнь), гиперчувствительностью замедленного типа (контактный дерматит, тяжелый хронический atopический дерматит) и комбинированными иммунопатологическими реакциями (острые токсико-аллергические реакции реакции). В дополнение к сильному влиянию генетических факторов на развитие сенсибилизации и atopических заболеваний, некоторые факторы окружающей среды влияют на клинические и иммунологические фенотипы в раннем возрасте и даже внутриутробно. К таким факторам относятся воздействие пищевых аллергенов на желудочно-кишечный тракт и кожу, воздействие бытовых аллергенов и аллергенов окружающей среды на дыхательные пути, присутствие загрязняющих веществ, таких как табачный дым и другие химические вещества, а также воздействие различных микроорганизмов.

Вирусные инфекции усиливают эффекторные механизмы, связанные с atopией, и усиливают аллергическое воспаление в инфицированной слизистой оболочке дыхательных путей, ускоряя развитие БА. Интеркуррентные острые респираторные вирусные инфекции, вызываемые RSV (респираторно-синцитиальным вирусом), риновирусами и вирусами парагриппа, являются одними из наиболее распространенных причин обострений БА у детей.

Рекомендации:

1. Прифтис К.Н., Антракопулос М.Б., Николау-Папанагиоту А. и др. Повышенная сенсibilизация в городской среде по сравнению с сельской – защита сельских районов или влияние городской жизни? Педиатр. АллергоИммунол. 2007; 18: 209–216.
2. Прескотт С., Аллен К. Дж. Пищевая аллергия: вторая волна аллергической эпидемии. Детская аллергология и иммунология. 2011; 22: 155–160.
3. Эль Ансари У. Пассивное курение и хронические заболевания у детей: возрастное и гендерное неравенство, а также пагубность курения низкокалорийных сигарет. Хронические заболевания. 2005; 1: 87–91.
4. Прескотт С. Влияние раннего воздействия окружающей среды на развитие иммунитета и последующий риск аллергических заболеваний: Аллергия. 2011; 66 (95): 4–9.
5. Рэнс Э., Богуневич М., Лау С. Новые подходы к лечению атопической экземы: обзор iRAS и будущие тенденции. Педиатр. аллергия и будущие тенденции. 2008; 19 (дополнение): 17-25.
6. Тюменцева Е.С., Петрова Н.В. Анализ полиморфизма генов, ассоциированных с развитием у детей комбинированного аллергического поражения различных органов и систем. Вопр. диагностики в педиатрии. 2011; 3 (3): 21–26.
7. Тессе Р., Пандей Р.К., Кабеш М. Генетические вариации в генах пути рецепторов, подобных толл, влияют на астму и атопию. Аллергия. 2011; 66 (3): 307–317.
8. Кабеш М., Шедель М., Карр Д. и др. Генетика путей IL-4/IL-13 сильно влияет на уровни IgE в сыворотке крови и астму у детей. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 117: 269-274.
9. Косми Л., Лиотта Е., Магги Е. и др. Th17 - новые участники в патогенезе астмы. Аллергия. 2011; 66 (8): 989–998.

10. Хамельман Э., Герц У., Холт П. и др. Новые подходы к фундаментальным исследованиям и первичной профилактике аллергии у детей: обзор iRAC и будущие тенденции. Иммунология детской аллергии. 2008; 19 (Дополнение 19): 5-16.

11. Эге М. Дж., Билл С., Фрей Р. и др. Пренатальное воздействие на ферму связано с экспрессией рецепторов врожденного иммунитета и атопической сенсibilизацией у детей школьного возраста. J. Allergy Clin.Иммунол. 2006; 117: 817-823