

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ЭЗОФАГИТА

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

(Опубликовано: Материалы Юбилейного XXX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М.: ИД «Медпрактика-М», 2023.- С. 116-119).

До настоящего времени этиопатогенез эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) до конца не выяснен, но большинство исследователей считают данное заболевание мультифакториальным воспалением пищевода на фоне генетической предрасположенности, которое сочетает в себе недостаточный барьер слизистой оболочки пищевода, аномальную иммунную реакцию на аллергены окружающей среды, опосредованные интерлейкинами Th2, поражение пищевода и нарушение моторики с вторичным ремоделированием и фиброзом [Gómez-Aldana A. et al., 2019]. Как указывают В.Т.Ивашкин с соавт. [2019] и другие исследователи, пищевые и воздушные антигены являются пусковым фактором заболевания, в основе же патогенеза ЭоЭ лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа.

Alexander et al. [2014] показали, что частота ЭоЭ увеличивается среди родственников первой степени родства, иллюстрируя роль генетической составляющей. Указанные авторы, изучая семейный анамнез, включавший госпитальную когорту из 914 пробандов с ЭоЭ (всего родственников первой степени родства было 2192 человек) и 63 пробандов международного реестра близнецов выявили факт значительного возрастания риска развития заболевания в зависимости от семейных отношений. Так, риск возникновения ЭоЭ колебался от 10 до 64 и был выше у братьев (64,0; $p=0,4$), отцов (42,9; $p=0,004$) и мужчин в целом (50,7; $p<0,001$) по сравнению с сестрами, матерями и женщинами соответственно. В ядерных семьях пробандов (родственники первой степени родства) коэффициент наследуемости комбинированного гена и общей среды составил $72,0\pm 2,7\%$ ($p<0,001$). Конкордантность частоты заболевания у монозиготных близнецов составила $57,9\pm 5,5\%$ по сравнению с $36,4\pm 9,3\%$ у дизиготных близнецов ($p=0,11$). В то же время, проведенный когортный анализ близнецов показал, что генетическая составляющая оказалась равной $14,5\pm 4,0\%$ ($p<0,001$), а общая семейная среда вносила $81,0\pm 4\%$ ($p<0,001$) в фенотипическую дисперсию.

Доказано, что возникновение эозинофильного эзофагита обусловлено мутацией в гене TSLP (расположен в хромосоме 5q22), кодирующем синтез тимического стромального

лимфопоэтина, а также мутацией в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLPR), расположенному в половых хромосомах Xp22.3 и Yp11, с чем связано преобладание лиц мужского пола среди больных ЭоЭ. Данная мутация приводит к гиперэкспрессии гена TSLP в слизистой оболочке пищевода.

Рецептор к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLP) является цитокином, экспрессируемым клетками тимуса, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, легких, кожи. TSLP активирует иммунокомпетентные клетки, в частности, дендритные и тучные клетки, способствуя детерминации иммунного ответа по Th2-зависимому пути. Характерно, что гиперэкспрессия TSLP имеет место не только при ЭоЭ, но и при бронхиальной астме, атопическом дерматите. В коже при атопическом дерматите и в слизистой пищевода при ЭоЭ имеются схожие морфологические особенности: эозинофильная инфильтрация и гиперплазия базального слоя многослойного эпителия, дегрануляция эозинофилов, что говорит об общности патогенеза ЭоЭ и атопических заболеваний.

Кроме того, у больных ЭоЭ в гене, кодирующем эотаксин-3 (аллель GSNP (T/G +2496), 3' UTR гена эотаксина-3) имеется замена тимина на гуанин в положении 2496, что приводит к гиперэкспрессии цитокина эотаксина-3. Эотаксин-3 является хемокином эозинофилов, стимулирующим пролиферацию эозинофилов в костном мозге, выход их в периферическое кровеносное русло. Эотаксин-3 удлиняет время жизни эозинофилов и вызывает их хемоаттракцию в слизистую пищевода. Экспрессия эотаксина-3 в слизистой оболочке пищевода больных ЭоЭ в 50 раз превышает таковую у здоровых добровольцев. Причем, чем выше уровень экспрессии эотаксина-3, тем выраженнее степень воспалительной инфильтрации пищевода [Davis B.P., 2018].

Lyles J., Rothenberg M. [2019]. анализируя имеющиеся современные научные данные о роли генетических факторов, влиянии окружающей среды и их взаимодействия в патогенезе ЭоЭ, подчеркивают важный установленный факт о том, что идентифицированные варианты (генетический полиморфизм) генов, контролирующих метаболизм FLG (филлагрина), DSG1 (десмоглеина 1), CAPN14 (кальпаина 14), SPINK5 (ингибитора сериновой протеазы Kazal Type 5) и SPINK7 (ингибитора сериновой протеазы Kazal Type 7) ассоциированы с дисфункцией эпителиального барьера слизистой пищевода при ЭоЭ. При этом Т-хелперы 2 типа совместно с мастоцитами начинают продуцировать интерлейкины. В частности, IL-13, который подавляет активность DSG1 и FLG, одновременно регулируя образование CAPN14, а также инактивирует образование DSG1 (десмоглеина 1). Белок DSG1 является ключевым трансмембранным белком десмосом - межклеточных контактов, обеспечивающих

структурную целостность слоёв клеток за счёт связывания воедино их сетью промежуточных филаментов. IL-13 также индуцирует CCL26 (эотаксин-3) (осуществляет хемотаксис эозинофилов), POSTN (периостин) (способствует адгезии эозинофилов) и TSLP (осуществляет хемотаксис дендритных клеток).

Генетические компоненты ЭоЭ, идентифицированные в последнее время с помощью исследований генов-кандидатов, полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) и анализа менделевских нарушений, связанных с ЭоЭ, выявили значимый факт высокой степени связи ЭоЭ и гена CAPN14, который кодирует образование кальпаина 14. Последний представляет собой протеолитический фермент, специфичный для пищевода. Кальпаины это семейство внутриклеточных кальций-зависимых цистеиновых протеаз, участвующих в множестве регуляторных процессов, включая динамику цитоскелета, прогрессию клеточного цикла, передачу сигнала, экспрессию генов и апоптоз. По сравнению с другими вариантами кальпаинов человека, CAPN14 имеет уникальную особенность экспрессии с самыми высокими уровнями в верхних отделах желудочно-кишечного тракта особенно в плоском эпителии пищевода. Экспрессия CAPN13, молекулы, наиболее близкой к CAPN14, максимально выражена в желудке и тонком кишечнике, а в пищеводе он едва заметен. Повышение уровня CAPN14, наблюдаемое при эозинофильном эзофагите, приводит к потере экспрессии DSG1 и нарушению функции эпителиального барьера и играет регулируемую роль в восстановлении эпителиальных изменений слизистой пищевода, вызванных IL-13. По мнению Litosh V.A. et al. [2017] CAPN14 является уникальной протеазой с отчетливой тканеспецифической экспрессией и функцией у пациентов с ЭоЭ и, с позиции клинической фармакологии, является потенциальной терапевтической мишенью для данного заболевания. Указанные авторы полагают, что эозинофильный эзофагит представляет собой кальпаинопатию.

Jensen E.T. et al. [2018] в рамках изучения взаимодействия генов-кандидатов и факторов окружающей среды при ЭоЭ проанализировали взаимодействие между 5 вариантами генов-кандидатов (rs6736278 в CAPN14, rs230009 в CCL26, rs3806932 в TSLP, rs17815905 в LOC283710 и KLF13 областях и rs1800469 в пределах TGFB) и 6 факторами первого года жизни пациентов с ЭоЭ (роды с помощью кесарева сечения, преждевременные роды, лечение в отделении интенсивной терапии новорожденных, грудное вскармливание, применение на первом году антибиотиков, отсутствие в раннем детстве контакта с домашними животными). Выявлены статистически значимые взаимодействия между rs6736278 в CAPN14 и грудным вскармливанием и rs17815905 в LOC283710 и KLF13 областях и поступлением в отделение интенсивной терапии (P=0,02). Цитируемые авторы указывают на защитный эффект грудного вскармливания у лиц, имеющих генетический

вариант rs6736278 кальпаина14. Кроме того, обнаружена статистическая тенденция достоверности превентивного эффекта между отсутствием контактов с домашними животными в раннем детстве и поступлением в отделение интенсивной терапии в младенчестве и наличием у обследуемых генетического варианта rs3806932 в TSLP.