

УДК 616.248-053.2-08-035:615.015 001 10.20538/1682-0363-2017-2-20-31.

Каримова Адина Аскаралиевна

*Кафедра пропедевтики детских болезней и
поликлинической педиатрии*

Андижанский государственный медицинский институт

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Резюме: Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. В связи с урбанизацией населения к 2025 году ожидается увеличение количества больных БА до 400 миллионов человек. Рост заболеваемости, увеличение количества тяжелых форм БА, резистентных к лечению и сохраняющиеся на прежнем уровне, несмотря на достижения терапии, показатели смертности приводят к тому, что БА остается серьезной медицинской и социальной проблемой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, детский возраст, фармакогенетическая механизм.

Karimova Adina Askaraliyevna

*Department of Propedeutics of Childhood Diseases and
outpatient pediatrics*

Andijan State Medical Institute

MOLECULAR AND PHARMACOGENETIC MECHANISMS OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Resume: Bronchial asthma (BA) is one of the most common chronic inflammatory diseases of the bronchopulmonary system. Due to the urbanization of the population, the number of BA patients is expected to increase to 400 million by 2025. An increase in morbidity, an increase in the number of severe forms of asthma resistant to treatment and remaining at the same level, despite

the advances in therapy, mortality rates lead to the fact that asthma remains a serious medical and social problem.

Key words: bronchial asthma, childhood, pharmacogenetic mechanism.

Актуальность. В последнее время обсуждается понятие терапевтически резистентной бронхиальной астмы (ТРБА), выделяют ее фенотипы: фатальная астма, «хрупкая» («brittle») астма, гормонозависимая БА (ГЗБА) - стероидозависимая и стероидорезистентная БА (СРБА). Однако до сих пор нет четкого определения фенотипа ТРБА, и этот термин пока не применяется повсеместно[5]. Сложившаяся ситуация требует создания единых критериев для постановки диагноза ТРБА с учетом гетерогенности заболевания[2].

Наиболее перспективными в понимании патогенетических механизмов развития ТРБА, а также в поиске новых диагностических тестов, обладающих высокой степенью чувствительности и специфичности, являются генетические исследования. Вклад генетических факторов в этиопатогенез БА составляет от 36 до 94% (Anderson G., 2008). Генетическая детерминированность может быть ответственна за 60-80% вариации ответа на ряд противоастматических препаратов[4].

В связи с этим особую актуальность приобретает изучение генов лекарственных мишеней. Мутации, ассоциированные с ответом на β_2 -агонисты, обнаружены в гене β_2 -адренорецептора (ADRB2), а также в гене глюкокортикоидного рецептора (NR3C1), кодирующего ответ на ГКС[6]. У лиц с определенным генотипом на назначение ГКС, вероятно, может развиваться не только стероидозависимость, но и стероидорезистентность, а при назначении β_2 -агонистов не исключено отсутствие бронходилатирующего эффекта. Однако результаты исследований очень противоречивы и требуют уточнения, а у пациентов с ТРБА подобный анализ вообще не проводился[3].

Актуальным является изучение механизма генетического контроля транспорта ГКС из клетки и связанных с ним различий в стероидочувствительности. Ген множественной лекарственной устойчивости

MDR1) кодирует транспортный белок Р-гликопротеин-170 (Pgp-170), который участвует в эффлюксе липофильных соединений, в том числе и ГКС. Исследований по изучению гена MDR1 при БА в доступной нам литературе мы не нашли[1].

Одним из молекулярных механизмов развития стероидорезистентности является дисбаланс изоформ глюкокортикоидного рецептора (ГР), который может определять чувствительность тканей-мишеней к ГКС. Данные литературы, касающиеся этого механизма при БА, единичны и противоречивы, а в аспекте фенотипов ТРБА, степени тяжести БА и терапии ГКС, особенно при динамическом наблюдении, вообще отсутствуют, как в зарубежной, так и в отечественной литературе[6].

Для решения проблемы терапевтической резистентности необходимо также изучение вклада аллельных вариантов генов цитокинов Th2: интерлейкина 4 (IL4) и интерлейкина 13 (IL 13), ассоциированных с иммунным ответом. Исследования в этом направлении пока ограничиваются анализом аллельных вариантов гена IL4 преимущественно при аллергической БА, а комплексная оценка полиморфных вариантов генов IL4 и IL 13 при ТРБА еще не проводилась[5].

Таким образом, представляется актуальным изучение генетической природы терапевтической резистентности, в частности, к глюкокортикостероидам и Р2-агонистам, у больных БА. Это позволит выявить генетические маркеры для прогнозирования чувствительности и резистентности к лекарственным средствам и разработать диагностический

алгоритм с использованием фармакогенетического подхода у больных БА[1].

Цель исследования. Оценка клинико-генетической значимости полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов и β 2-агонистов, в прогнозировании развития и течения бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы исследования. Представляемая работа основана на результатах обследования 196 детей в возрасте 4-17 лет с диагнозом «Атопическая бронхиальная астма» в период с 2019 по 2020 гг. Общеклинические методы включали сбор жалоб и анамнеза, данные объективного исследования, клинические анализы крови и мочи

Результаты исследования. Для детей, больных бронхиальной астмой, наиболее характерными клинико-аллергологическими особенностями следует считать преобладание лиц мужского пола (69,4%), кожных проявлений аллергии в анамнезе (70,4%), проживание в семьях с высокой частотой курения среди родителей (53,1%), наличие наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям (81,0%), легкое течение астмы (59,7%), высокий уровень сывороточного (73,0%), аллергического ринита (91,3%) среди сопутствующих аллергических заболеваний, а в спектре причинно-значимых аллергенов - бытовой сенсibilизации (66,8%).

Данные «Теста по контролю над астмой» коррелируют с показателями проходимости дыхательных путей (МОС25, МОС50) и суточной вариабельности пиковой скорости выдоха. По данным АСТ-теста у половины пациентов (50,0%) с бронхиальной астмой отмечается неконтролируемое течение заболевания.

Маркером повышенного риска развития бронхиальной астмы, тяжелой формы, неконтролируемого и частично-контролируемого течения заболевания со снижением параметров спирографии (ФЖЕЛ, ОФВ1,

МОС25, МОС50, МОС75) является аллель p41423247*С гена глюкокортикостероидного рецептора ОК

Аллель rs242941 *А полиморфного варианта rs242941 гена кортикотропин-рилизинг гормона СИН1 ассоциирован с необходимостью назначения высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов для эффективного контроля бронхиальной астмы.

Генотип rs1042714*С/Ст (rs1042714/rs1042714) полиморфного варианта rs1042714 гена (β2-адренорецептора А ОН В 2 является маркером повышенного риска развития бронхиальной астмы у русских, ассоциирован с бытовой сенсibilизацией, умеренным/значительным снижением ЖЕЛ и повышенным уровнем IgE в сыворотке крови.

Генотип rs1799930*А/А гена N-ацетилтрансферазы 2 NAT2 ассоциирован с умеренным/значительным снижением ЖЕЛ у больных бронхиальной астмой.

Межгенное взаимодействие полиморфных локусов генов GR (rs41423247), ADRB2 (rs1042713), NAT2 (rs1799929) и CRHR1 (rs242941) детерминирует развитие и неконтролируемое течение бронхиальной астмы у детей.

Вывод. Таким образом, проведенное исследование выявило ген-генные взаимодействия между локусами GR (rs41423247), ADRB2 (rs1042713), CRHR1 (rs242941) и NAT2 (rs1799929), предрасполагающие к развитию бронхиальной астмы, подтвердив полученные нами результаты анализа ассоциаций данных локусов с развитием и течением данного заболевания у детей.

В целом, проведенное нами исследование позволило установить значимость в определении контроля над БА «Теста по контролю над астмой», а в диагностике ЛОР-патологии у данных пациентов - теста на назальную проходимость. Определено значение полиморфных вариантов генов GR (rs41423247), CRHR1 (rs1876828, rs242941), ADRB2 (rs1042713,

rs1042714), NAT2 (rs1799929, rs1799930, rs1799931) в развитии и течении бронхиальной астмы у детей. Выявлены оптимальные модели межгенного взаимодействия, предрасполагающие к развитию и тяжелому течению БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2015: 144.

2. Жданова М.В., Богданова М.А., Войтович А.Н., Ащепкова О.М., Журавская Е.Э., Трофимова Н.В., Новик Г.А., Ларионова В.И. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами VcII полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2007; 86 (4): 19-24.

3. Кулес В.Г., Олефир В.Р., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Маринин В.Ф., Раменская Г.В., Хохлов А.Л., Журавлева М.В., Демченкова Е.Ю., Жестовская А.С., Руднев С.Г., Сычев Д.А., Румянцев Н.А., Александрова Т.В. Развитие персонализированной медицины в России: взгляд клинического фармаколога // Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25 (5): 14-17.

4. Drazen J.M., Yandava C.N., Dube L., Szczerback N., Hippensteel R., Pillari A., Israel E., Schork N., Silverman E.S., Katz D.A., Drajesk J. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment // Nat. Genet. 1999; 22 (2).

5. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A., Nguyen H., Seidenberg B.C., Reiss T.F., Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group // JAMA. 1998; 279 (15): 1181-1186.

6. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2010; 10 (4): 370-376.