

УДК: 616.248-053.2:615.03

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Василевский И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

(Опубликовано: Актуальные вопросы патологии детского возраста. Гомель:
ГомГМУ, 2020.- С. 32-34.)

На современном этапе развития клинической медицины актуальной является информация по лечению бронхиальной астмы с учетом результатов многочисленных фармакогеномных исследований, проводимых в различных странах мира. Достижения в области высокопроизводительных геномных технологий улучшили понимание патофизиологии заболевания и позволили лучше охарактеризовать реакцию и токсичность лекарственных средств (ЛС) на основе индивидуальной генетической структуры. В настоящее время все активнее стало проводиться изучение роли фармакогеномики не только на взрослой популяции, но и в педиатрической практике.

Давно известна роль наследственности не только в развитии бронхиальной астмы, но и в формировании индивидуального ответа на действие ЛС при лечении этих заболеваний. Однако понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным лишь с появлением фармакогенетики и развитием методов молекулярной биологии. Индивидуальное проявление какого-либо заболевания у каждого человека определяется однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) (изменение одного нуклеотида в структуре ДНК; англ. Single nucleotide polymorphism, SNP). Однонуклеотидные полиморфизмы, возникающие внутри гена, который кодирует множество аминокислот, называются несинонимичными. При таком полиморфизме образуется разница в содержании белка, которая может влиять как на развитие заболеваний, так и на действие лекарственных ЛС.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое аллергическое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое развивается в результате взаимодействия между генетической предрасположенностью человека и различными факторами окружающей среды. Наиболее широко используемыми ЛС для лечения БА являются ингаляционные короткодействующие и длительнодействующие агонисты β 2-адренорецепторов (КДБА и ДДБА). Генетическая вариабельность β 2-адренорецепторов (β 2-АР) обуславливает большой процент случаев измененного ответа на ЛС, как благоприятного, так и нежелательного. Выявление маркеров полиморфизма генов у пациентов позволяет прогнозировать фармакологический ответ и сделать терапию более эффективной и безопасной, что имеет большое клиническое значение.

Примерно у 70–80% пациентов с БА имеют место различные ответы на действие противоастматических ЛС. У 5–10% пациентов, больных БА, отмечаются неконтролируемые симптомы заболевания и частые рецидивы обострений, несмотря на терапию высокими дозами ингаляционных или пероральных глюкокортикостероидов. Ген, кодирующий β 2-АР, расположен на хромосоме 5q31 и имеет более 49 идентифицированных полиморфизмов, 4 из которых являются несинонимичными – Gly16Arg

(глицин16аргинин), Gly27Glu (глутамин27глутаминовая кислота), Val34Met (валин34метионин) и Thr164Ile (треонин164изолейцин). Gly16Arg и Gly27Glu находятся на внеклеточном N-окончании рецептора, в то время как Thr164Ile – в 4-м трансмембранном домене, а Val34Met является редкой мутацией в 1-м трансмембранном портальном домене. Наиболее хорошо изученным из ОНП является Gly16Arg, когда в аминокислотной последовательности рецептора в 16-м положении аргинин заменяется на глицин. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что у носителей мутации Gly16 в сравнении с Arg16 отмечается более выраженное снижение количества β 2-АР в бронхах в ответ на стимуляцию β 2-агонистом (эффект “down-regуляции” – агонистзависимая деградация β 2-АР).

По этой причине у гомозигот с полиморфизмом Gly16Arg в 5 раз чаще, а у гетерозигот в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект при применении КДБА по сравнению с лицами, не имеющими этой мутации. Распространенность гомозигот с указанной мутацией высока и достигает в европейской популяции 40%, поэтому терапия бронхообструктивного синдрома у таких пациентов становится серьезной проблемой. Препаратами выбора в подобных случаях должны быть ДДБА (салметерол, формотерол), на бронхолитический эффект которых носительство мутации гена β 2-АР Arg16Gly не влияет.

Представляет большой практический интерес исследование о роли полиморфных локусов Arg16Gly и Gln27Glu гена β 2-АР в патогенезе atopических заболеваний у детей Беларуси (Чакова Н.Н. с соавт., 2017). В данной работе было обследовано 276 детей с БА, 11 пациентов с atopическим дерматитом (АД) и 214 здоровых индивидумов (контроль). Частоты аллелей полиморфного локуса Arg16Gly и генотипов в контрольной группе соответствовали данным европейских и российских ученых. Статистически значимые различия в распределении частоты встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg16Gly от контроля были выявлены у пациентов с atopической патологией в целом ($p=0,01$), а также в группах пациентов с БА ($p=0,05$) и с АД ($p=0,05$). Цитируемые авторы обосновывают тот факт, что аллель 16Gly гена β 2-АР встречалась чаще в группах белорусских детей с atopической патологией по сравнению с контролем ($p=0,04$), что указывает на ассоциацию данной аллели с повышенным риском развития atopической патологии (OR=1,28; 95% CI 1,01-1,63) у детей и подростков. Частота встречаемости генотипа 16ArgArg была статистически значимо в 2 раза выше в контрольной группе по сравнению со всеми группами пациентов ($p=0,003$ для общей группы, $p=0,01$ для пациентов с БА и $p=0,02$ для группы с АД), что указывает на протективную значимость данного генотипа в отношении риска возникновения atopических заболеваний в целом (OR=0,48; 95% CI 0,29-0,79). Авторами установлена ассоциация генотипа 27GluGlu полиморфного локуса Gln27Glu с предрасположенностью к АД (OR=1,89; 95% CI 1,09-3,30) и снижением вероятности возникновения дермореспираторного синдрома (присоединения к АД бронхиальной астмы) (OR=0,47; 95% CI 0,28-0,80).

Белорусские исследователи (Чакова Н.Н. с соавт., 2017) на основании выявления отсутствия различий в распределении аллельных вариантов Gly16Arg гена β 2-АР между группами пациентов с БА и atopическим дерматитом (АД), предположили, что аллель 16Gly гена β 2-АР через нарушение проведения регуляторного сигнала в адренореактивной системе участвует в формировании фенотипа atopических заболеваний (АЗ) в популяции в целом. Таким образом, новой доктриной современного здравоохранения является персонализированная медицина, в основе которой лежит

практическое применение новых молекулярных технологий для совершенствования оценки предрасположенности к болезням и их профилактики и лечения.