

ФАРМАКОГЕНОМИКА И ДЕТСКАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

(Опубликовано: Рациональная фармакотерапия. Золотая осень. : Материалы XIV международного научного конгресса. 17–19 октября 2019 г. СПб. : Изд-во СПбГЭУ, 2019. – С. 23-26.)

Цель работы. Достижения в области высокопроизводительных геномных технологий улучшили понимание патофизиологии заболеваний и позволили лучше охарактеризовать реакцию и токсичность лекарственных средств (ЛС) на основе индивидуальной генетической структуры. Публикуется большое количество фармакогеномных исследований, преимущественно включающих взрослых. В настоящее время все активнее стало проводиться изучение роли фармакогеномики и в педиатрической практике [1,2,3]. Цель данного сообщения – анализ ряда публикаций по результатам фармакогеномных исследований у детей с аллергическими заболеваниями.

Методы исследования. В работе приводятся важные для детской аллергологии сведения, касающиеся персонализированной терапии бронхиальной астмы у детей и подростков, представленные в основных информационных источниках, включая базы данных PubMed.

Результаты. Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, которое у каждого пациента имеет свои особенности течения. Существует целый ряд фенотипов БА, выделенных на основании клинических, физиологических критериев и характеристик разнообразных биомаркеров [4]. При лечении БА наиболее широко используются ингаляционные селективные β 2-агонисты, действующие на β 2-адренорецептор (ADRB2). Последний опосредует физиологические реакции дыхательных путей, включая бронходилатацию, снижает чувствительность гладкой мускулатуры бронхов к неспецифическим бронхоспастическим стимулам, усиливает мукоцилиарный клиренс, ингибирует холинергическую нейротрансмиссию, а также выделение медиаторов аллергии из тучных клеток и базофилов. Ген, кодирующий ADRB2, является чрезвычайно полиморфным. Некоторые полиморфизмы гена ADRB2 приводят к изменениям аминокислотной последовательности β 2-адренорецептора, что нарушает его функциональные свойства, влекущие либо отсутствие бронхолитического эффекта, либо нежелательные побочные проявления. Предпринимаемые многочисленными исследованиями гена ADRB2 расширяют наши представления о возможностях повышения эффективности фармакотерапии БА [5].

Toraih E.A. с соавт. [6] изучили риск развития БА и эффективность фармакотерапии у детей и подростков по двум наиболее распространенным вариантам гена ADRB2, а именно rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu). Авторы выявили важный для практики факт, что гаплотип Gly16/Glu27 у гомозиготных лиц обеспечивал защиту от развития астмы и был связан с более низкой частотой возникновения дыхательной недостаточности и образования мокроты. В то же время гаплотип Arg16/Gln27 демонстрировал ассоциацию с более эффективным ответом на проводимое лечение БА с использованием селективных β 2-агонистов [6].

Представляет большой практический интерес исследование о роли полиморфных локусов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 в патогенезе atopических заболеваний у детей Беларуси [7]. В данной работе было обследовано 276 детей с БА, 11 пациентов с atopическим дерматитом (АД) и 214 здоровых индивидумов (контроль). Как указывают авторы проведенного исследования, выявленные 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 контрольной группы 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 ADRB2 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). Частота встречаемости генотипа 16ArgArg было 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 27 GluGlu полиморфного локуса Gln27Glu с предрасположенностью к АД ($OR=1,89$; 95% CI 1,09-3,30) и снижением вероятности возникновения дермо-респираторного синдрома (присоединения к АД бронхиальной астмы) ($OR=0,47$; 95% CI 0,28-0,80) [7].

По данным Пономаревой М.С. с соавт. [8], изучавших семейный полиморфизм гена ADRB2 при БА в детском возрасте, мутация в гене ADRB2 у детей с БА встречается чаще, чем у практически здоровых: в 2 раза по Arg16Gly и в 3 раза по Gln27Glu. У трети детей с БА встречается одновременно мутация обоих полиморфизмов, причем мутация полиморфизма Gln27Glu всегда в комбинации с мутацией полиморфизма Arg16Gly. Авторами выявлен факт того, что причиной обострения астмы в группе детей с мутациями гена является контакт с аллергеном, а у детей с астмой, но без мутации – респираторные инфекции. Семейный характер полиморфизма гена ADRB2 прослеживался у 27,5% детей с БА, мутация обоих полиморфизмов в парах пробанд-родитель констатирована в 12,5% случаев (преимущественно в паре с матерями – до 80%) [8].

Сопоставление данных об эффективности неотложной терапии при приступе бронхиальной астмы у детей в зависимости от тяжести и фенотипа заболевания, а также особенностей генотипа полиморфизма Arg16Gly ADRB2 показало, что у пациентов с генотипом Gly16Gly наступает быстрое истощение чувствительности β_2 -адренорецепторов к β_2 -агонистам короткого действия («down-регуляция»). Указанное исследование, как и вышеприведенные, иллюстрируют современные возможности к обоснованию эффективной фармакотерапии любого заболевания, в частности, БА у детей и подростков [9].

Выводы. Генетическая детерминированность может быть ответственна за 60-80% вариации ответа на ряд противоастматических препаратов [10]. Особую актуальность для практического здравоохранения имеет дальнейшее изучение генов лекарственных мишеней, в частности, гена β_2 -адренорецептора, изменение функциональной активности которого существенным образом сказывается на эффективности лекарственной терапии бронхиальной астмы.

Библиографический список

1. Бочков Н.П. Фармакогенетика в педиатрии. Педиатрия, 2001.-№3.- С.4-7.
2. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика как путь к персонализированной медицине: оправданы ли надежды? Клиническая фармакология и терапия, 2005.-№5.-С.77-83.
3. Stevens A., De Leonibus C., Hanson D. et al. Pediatric perspective on pharmacogenomics. Pharmacogenomics, 2013; 14(15): Review.
4. Василевский И.В. Фенотипы гаптоглобина - биологические маркеры бронхиальной астмы. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье, 2017.- № 1.- С.47–59.
5. Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. J Clin Pharm Ther., 2009; 34(6): P.631-643.
6. Toraih E.A., Hussein M.H., Ibrahim A. et al. Beta₂-adrenergic receptor variants in children and adolescents with bronchial asthma. Frontiers In Bioscience Elite, 2019; 11: P.61-78.
7. Чакова Н.Н., Воловик Н.О., Ниязова С.С. с соавт. Роль полиморфных локусов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 в патогенезе atopических заболеваний у детей Беларуси. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2017.-№3.- С.30-34.
8. Пономарева М.С., Фурман Е.Г., Хузина Е.А. с соавт. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте. Перм. мед. журнал, 2015.- № 5.- С.30-36.
9. Банадыга Н.В., Волошин С.Б. Роль фенотипических и генотипических признаков в течении бронхиальной астмы у детей. Современная педиатрия, 2016.-№ 4.- С.62-65.

10. Генетика бронхолегочных заболеваний. Под ред. Пузырева В.П., Огородовой Л.М. М.: Атмосфера, 2010.- 160 с.