

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

О. Позднякова, кандидат медицинских наук,
А. Байда, доктор медицинских наук,
В. Батури, доктор медицинских наук, профессор
Ставропольский государственный медицинский университет
E-mail: Pozdnykova-oksana@rambler.ru

Генетические и фармакогенетические исследования позволяют создавать маркерные профили тяжелого течения неконтролируемой бронхиальной астмы, прогнозировать эффективность терапии глюкокортикостероидами, β_2 -агонистами и антагонистами рецепторов лейкотриенов, а также способствуют совершенствованию принципов индивидуальной противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: неконтролируемая бронхиальная астма, глюкокортикостероиды, β_2 -агонисты, антагонисты рецепторов лейкотриенов.

Неконтролируемая бронхиальная астма (НБА) представляет собой значительную медико-социальную проблему, связанную с высокой инвалидизацией, частыми жизнеугрожающими обострениями, высоким риском смерти больных, а также значительными экономическими затратами для здравоохранения (около 80% всех затрат, предназначенных на лечение бронхиальной астмы – БА – в целом) [4, 11].

По мнению зарубежных авторов, несмотря на все достижения современной фармакотерапии, в США и странах Западной Европы уровень адекватного контроля БА невысок (от 8 до 30%). Как показали результаты проведенных в последние годы эпидемиологических исследований в России, полностью контролировать БА удается у 5–20% пациентов, что связано в первую очередь с неадекватным уровнем тяжести лечением и сохранением симптомов болезни, несмотря на применение высоких доз базисных препаратов. У 10–25% больных диагностируется тяжелое течение заболевания с признаками терапевтической резистентности к разным препаратам: глюкокортикостероидам (ГКС) – 20%, β_2 -агонистам – 15%, антагонистам рецепторов лейкотриенов (АРЛ) – 40%. Около 10% пациентов БА с тяжелым течением не отвечают на традиционные схемы лечения, отмечают высокую частоту обострений, визитов к врачам, а также госпитализаций [2, 5, 6].

Не вызывает сомнений, что в группу больных НБА объединяются различные клинические, функциональные, патофизиологические фенотипы заболевания. БА гетерогенна по своей природе, вариабельна по течению и требует с целью достижения контроля персонализированного подхода к пациенту. Имеется определенный опыт внедрения в клиническую практику генно-терапевтических подходов в лечении БА [1, 19].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БА

В раскрытии патогенетических механизмов развития резистентной НБА, а также в поиске новых диагностических тестов с высокой степенью чувствительности и специфичности, наиболее перспективны генетические и фармакогенетические исследования. Развитие генетических методов и технологий в последние десятилетия позволило картировать гены многих наследственных заболеваний и идентифицировать их мутацию, что приводит к нарушению функционирования кодируемого геном белка и формированию патологии [6, 18].

Актуальность генетических исследований у пациентов с БА объясняется:

- ростом заболеваемости;
- отсутствием эффективного контроля БА;
- появлением нового направления терапии: создание препаратов, блокирующих ключевые гены;
- отсутствием видимых успехов в профилактике заболевания;
- возможностью получения новых знаний о патогенезе;
- генетически обусловленной резистентностью к лекарственным препаратам.

С точки зрения генетики БА является типичным многофакторным заболеванием, развитие которого определяется сложным взаимодействием множества генов (предрасположенность) и факторов внешней среды (триггеры). Результаты фундаментальных исследований в области поиска генов широко распространенных болезней человека важны для практического здравоохранения, так как позволяют в определенной мере предсказать болезнь, предупреждать ее тяжелое, неконтролируемое течение, эффективно проводить лечение на основе представления о механизмах взаимодействия в системе генотип–среда (табл. 1) [11].

По мнению большинства зарубежных авторов, вклад генетических факторов в этиологию и патогенез БА составляет

Таблица 1
Эффекты взаимодействий генетических и средовых факторов в детерминации БА

Гены-кандидаты	Факторы среды	Патогенетические фенотипы
Гены атопии:		
<i>FCER1B</i> , <i>PAFAH</i> , <i>ADRB2</i> , <i>CD14</i> , ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13	Аллергены	Уровень общего IgE, специфический IgE, положительные кожные аллергопробы
Гены бронхиальной гиперреактивности:		
<i>ADRB2</i> , <i>FCER1B</i> , <i>ФНО</i> , <i>LTA</i> , <i>NOS1</i> , ИЛ5, ИЛ9, <i>HLA-DR</i>	Холинергические стимулы, холод, аллергены, физическая нагрузка, инфекции респираторного тракта	Бронхиальная гиперреактивность
Гены воспаления:		
<i>PAFAH</i> , <i>FLAP</i> , <i>NR3C1</i> , <i>RANTES</i> , ИЛ5, <i>LTA</i> , <i>CC16</i>	Недостаток защитных факторов	Уровень медиаторов, уровень клеток воспаления в биологических жидкостях

Примечание. ИЛ – интерлейкин; Ig – иммуноглобулин; ФНО – фактор некроза опухоли.

от 36 до 94%. Генетическая детерминированность может быть ответственна за 65–80% вариаций ответов на ряд противоастматических препаратов.

Основными средствами фармакотерапии БА являются ГКС, агонисты β_2 -адренорецепторов и АРЛ. У пациентов с НБА часто выявляются мутации, ассоциированные с ответом на β_2 -агонисты, обнаруженные в гене β_2 -адренорецептора (*ADRB2*), а также мутации, ассоциированные с ответом на ГКС в гене глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*). У больных БА с определенным генотипом при назначении ГКС может развиваться не только стероидозависимость, но и стероидорезистентность, а при назначении β_2 -агонистов и АРЛ не исключено отсутствие бронходилатирующего противовоспалительного эффекта [9, 12, 18].

В развитии БА тяжелого течения с признаками терапевтической резистентности каждый из генетических факторов предрасполагает к развитию заболевания, а их комбинации («генетические ансамбли») обладают аддитивным эффектом и приводят к высокому риску БА, когда для развития болезни достаточно минимального влияния факторов внешней среды, или к тяжелому, неконтролируемому течению БА.

Базовые принципы фармакогенетики сформулированы около 50 лет назад; сегодня это научно-практическое направление является центральным компонентом концепции персонализированной медицины. Интерес ученых и клиницистов к фармакогенетике основан на идее о том, что генетические данные могут быть ключом к индивидуальной терапии БА [6, 17].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ОТВЕТА НА ПРИМЕНЕНИЕ β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Наиболее часто используемые в терапии бронходилататоры относятся к группе β_2 -агонистов. В последние десятилетия стали появляться сведения, что прием β_2 -адренемиметиков, особенно регулярный, приводит к снижению эффекта и (или) укорочению продолжительности их действия. Вызывает беспокойство также возможность, во-первых, парадоксальных реакций в виде усиления астматической симптоматики, а во-вторых – формирования толерантности при неконтролируемом использовании β_2 -агонистов. Фармакогенетическое исследование на чувствительность к β_2 -адренемиметикам необходимо проводить пациентам с БА, которые отмечают:

- длительность удушья более 4 ч;
- неэффективность β_2 -агонистов в прошлом;
- злоупотребление β_2 -адренемиметиками в прошлом.

Существует мнение, что β_2 -адренорецепторы могут быть «нефункциональными» при НБА, в связи с чем ген *ADRB2* является привлекательным кандидатом для генетического и фармакогенетического исследования. Например, показано, что образцы гладкой мускулатуры бронхов и трахеи, взятые при аутопсии и (или) хирургических вмешательствах у больных БА, характеризуются недостаточностью β_2 -рецепторной функции [14].

Известно, что больным с тяжелой НБА для бронходилатации требуется прием более высоких доз β_2 -агонистов, чем при легкой БА или без таковой. В одном из ранних исследований в гене *ADRB2* выявлено 9 полиморфизмов, 2 из которых (Arg16Gly и Gln27Glu) встречаются с высокой частотой и приводят к замене аминокислот. Первые работы по анализу ассоциаций ответа на короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) и полиморфизма показали, что у пациен-

тов, гомозиготных по Arg16, отмечается более выраженный бронходилататорный ответ, чем у гомозиготных по Gly16. Большинство опубликованных в последние годы результатов подтвердили ассоциацию полиморфизмов *ADRB2* с бронходилататорным ответом на высокие дозы КДБА при лечении тяжелых обострений НБА. Пациентам, гомозиготным по аллелю Arg16, следует избегать приема КДБА и использовать другие группы бронхолитиков, например М-холинолитики [9, 12].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ОТВЕТА НА ПРИМЕНЕНИЕ АРЛ

Препараты этой группы ингибируют действие лейкотриенов, метаболитов арахидоновой кислоты, производимых лейкоцитами и являющихся первостепенными медиаторами воспаления при БА. Для лечения БА используют АРЛ – монтелукаст и зафирлукаст. Антилейкотриены высокоэффективны и сравнительно безопасны, однако серьезным недостатком их применения является гетерогенность терапевтического ответа. Известен полиморфизм ряда генов метаболизма АРЛ, которые предположительно могут быть ответственны за это. В одном из исследований установлено, что монтелукаст (в отличие от плацебо) ассоциирован с пониженным на 73% риском обострений БА у носителей мутантного варианта (4 копии повтора) по сравнению с гомозиготами «дикого» типа [13]. Однако в другом исследовании установлена обратная зависимость: монтелукаст снижал число обострений БА, улучшал объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и позволял снизить частоту приема β_2 -агонистов у пациентов с генотипами 5/5 и 5/4, но не 4/4 [10, 19]. Более устойчивые ассоциации получены для промоторного полиморфизма -444А/С гена лейкотриена С4 (*LTC4S*): аллель -444С ассоциирован с повышенным синтезом лейкотриенов и хорошим ответом на антилейкотриеновую терапию [15]. Среди больных БА, получавших зафирлукаст, у гомозиготных по аллелю -444А пациентов показатель $ОФВ_1$ был ниже, чем у носителей альтернативных генотипов. Ген *LTC4S* экспрессируется в 5 раз активнее у индивидов с аспириновой БА по сравнению с пациентами с аспирино-лерантной формой заболевания. Кроме того, найдены полиморфизмы генов *ABCC1* (кодирует транспортный белок), *LTA4H* (кодирует гидролазу лейкотриена А4) и *CYSLTR2* (кодирует рецептор цистеиниловых лейкотриенов), связанные с различиями в динамике $ОФВ_1$ и частоте обострений БА в ответ на терапию АРЛ [2, 19].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ОТВЕТА НА ПРИМЕНЕНИЕ ГКС

ГКС – наиболее эффективные препараты при лечении БА, однако их использование чревато серьезными осложнениями. Ингаляционные ГКС (ИГКС) позволяют у части больных контролировать БА, однако не излечивают ее, и с прекращением приема ИГКС зачастую симптомы болезни возвращаются. Существует значительная вариабельность между индивидами в отношении терапевтического ответа на ИГКС. Традиционно о наличии или отсутствии ответа на ГКС у больных БА судят по увеличению $ОФВ_1$ более чем на 15% после 7–14-дневного курса пероральных ГКС. Отсутствие ответа позволяет предположить резистентность к ГКС, которая бывает 2 типов [7, 16, 17].

При I типе резистентности к ГКС у больных быстро развиваются побочные проявления терапии ГКС без значимого эффекта в отношении БА. Это приобретенное состояние,

обусловленное особенностями воспалительных клеток и цитокинов в нижних дыхательных путях больного БА, при том что клетки других тканей сохраняют чувствительность к ГКС.

I тип резистентности к ГКС можно разделить на 2 подтипа: 1-й обусловлен особенностями иммунного ответа, в том числе в результате генетического полиморфизма, который ведет к гиперпродукции некоторых цитокинов (ИЛ4, ИЛ5) или медиаторов, которые, в свою очередь, могут приводить к резистентности к ГКС [8, 16]; 2-й подтип может быть результатом избыточной активации воспалительных клеток под действием аллергенов, инфекционных агентов или лекарственных препаратов. В итоге могут нарушаться взаимодействие ГКС и ГКС-рецептора, ядерная транслация этого комплекса, функция факторов транскрипции, что приводит к нарушению активации противовоспалительных генов. Иногда этот тип резистентности к ГКС можно преодолеть путем назначения высоких доз ГКС или добавления к ГКС препаратов другого класса, усиливающих их противовоспалительный эффект.

II тип резистентности к ГКС является генетически обусловленной мутацией в гене ГКС-рецептора или генах, модулирующих его функцию. При данном типе отсутствуют как терапевтические, так и побочные эффекты терапии ГКС [17].

В ряде последних работ показана ассоциация аллеля -589T гена ИЛ4 с резистентностью к ИГКС у больных БА. Установлена ассоциация между полиморфизмом гена *CRHR1*, кодирующего рецептор кортикотропин-рилизинг-гормона, с ответом на ИГКС, оцененным с помощью анализа параметров легочной функции (у взрослых и детей): замена G на T в интроне 2-го гена ассоциирована с увеличением ОФВ₁ в 1,5 раза [8]. Однако общая объясненная дисперсия ОФВ₁ в исследованных популяциях была невысока, <5%. Кроме того, обнаруженный эффект связан с большой структурной инверсией, затрагивающей хромосомный уча-

сток, где расположен ген *CRHR1*, но не с полиморфизмом самого гена [16].

Ген *TBX21*, кодирующий транскрипционный регулятор T-bet, также может быть связан с эффективностью использования ИГКС при БА. В этом гене найден миссенс-вариант, приводящий к аминокислотной замене His33Gln. У пациентов с БА, гетерозиготных по этой замене, при использовании ИГКС показана заметно более выраженная реактивность дыхательных путей (по данным бронхопровокационного теста) по сравнению с таковой у гомозиготных по аллелю 33His или с показателем у больных, не принимавших ИГКС [8, 18].

ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Причинами пониженного ответа на ИГКС являются не только резистентность к ГКС I и II типов, но и персистирующая вирусная, грибковая и атипичная бактериальная инфекция, интенсивное воспаление дыхательных путей и др. (табл. 2) [3, 4].

Таким образом, фармакогенетические исследования последних лет позволили идентифицировать несколько генных вариантов, в заметной степени влияющих на эффективность использования базовых препаратов (β_2 -агонистов, ГКС, АРЛ) для лечения БА. С этими исследованиями связывают надежды на повышение эффективности управления заболеванием в связи с появлением возможности персонализированного подхода к ведению пациента с НБА [2, 5, 11].

Литература

1. Делягин В.М., Аракчеева Е.Е., Узбагамбетов А. и др. Генетика бронхиальной астмы и атопии // Мед. совет. – 2012; 5: 33–9.
2. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Янчина Е.Д. и др. Ассоциация вариантов гена бета-2-адренорецептора (ADRB2) и бронхиальной астмы // Пробл. клин. мед. – 2009; 1 (19): 58–61.
3. Позднякова О.Ю., Байда А.П. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция // Врач. – 2011; 13: 55–7.
4. Позднякова О.Ю., Батулин В.А. Особенности пищевой, бактериальной и микогенной сенсibilизации у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой // Рос. аллергол. журн. – 2013; 2: 235–6.
5. Трофимов В.И., Миронова Ж.А. Молекулярно-генетические и фармакогенетические аспекты стероидной резистентности при бронхиальной астме // Мед. академ. журн. – 2006; 6 (1): 150–62.
6. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма / СПб: Нордмедиздат, 2006; 308 с.
7. Фассаханов Р.О., Решетникова И.Д. Стероидозависимая бронхиальная астма: рекомендации по ведению пациентов и снижению дозы системных глюкокортикоидов // Пульмонология. – 2010; 6: 98–103.
8. Corrigan C., Braun P., Barnes N. et al. Glucocorticoid resistance in chronic asthma // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1991; 144: 1026–32.
9. Hall P. Beta-2 adrenergic receptor dysfunction and polymorphism in asthma. Upto Date. – Rose, BD (ED), Waltham, MA, 2006.
10. Klotsman M., York T., Pillai S. et al. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase biosynthetic pathway and variable clinical response to montelukast // Pharmacogenet. Genomics. – 2007; 17: 189–96.
11. Le Souef P. Gene-environmental interaction in the development of atopic asthma: new developments // Cur. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2009; 9: 123–7.
12. Liggett S. Pharmacogenetics of β_1 and β_2 -adrenergic receptors // Pharmacol. – 2002; 137: 1213–6.
13. Lima J., Zhang S., Grant A. et al. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006; 173: 379–85.
14. Metzger N., Kockler D., Gravatt L. Confirmed beta6Arg/Arg polymorphism in a patient with uncontrolled asthma // Ann. Pharmacother. – 2008; 42 (6): 874–81.

Таблица 2

Возможные причины резистентности или пониженного ответа на ИГКС у больных БА и пути их преодоления

Возможные причины	Пути преодоления
Интенсивное воспаление дыхательных путей	Высокие дозы ИГКС (выше рекомендованных). Назначение СГКС
ИГКС не достигают мелких бронхов	Назначение экстрамелкодисперсных ИГКС или ИГКС/ДДБА. Назначение СГКС
Нейтрофильный тип воспаления	Комбинированная терапия: ИГКС + ДДБА; ИГКС + АРЛ
Курение	Отказ от курения
Персистирующая вирусная инфекция	Противовирусная терапия
Персистирующая инфекция <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Назначение антибактериальных препаратов группы макролидов
Резистентность к ГКС I типа	Комбинированная терапия: ИГКС + ДДБА, ИГКС + АРЛ
Резистентность к ГКС II типа	Назначение препаратов другого класса (АРЛ, кромоны)

Примечание. СГКС – системные ГКС; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

15. Mougey E., Feng H., Irvin C. et al. Montelukast plasma concentration associates with a common SNP on SLC02B1 // Clin. Pharmacol. Ther. – 2008; 83: 67.

16. Tantisira K., Lake S., Silverman E. et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids // Hum. Mol. Genet. – 2004; 13: 1353–9.

17. Tantisira K., Lazarus R., Litonjua A. et al. Chromosome 17: association of a large inversion polymorphism with corticosteroid response in asthma // Pharmacogen. Genomics. – 2008; 18: 733–7.

18. Taylor D., Drazen J., Herbison G. et al. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta (2) adrenoceptor polymorphism // Thorax. – 2000; 55 (9): 762–7.

19. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy // Nat. Rev. Immunol. – 2008; 8: 169–82.

RESISTANCE TO THERAPY FOR UNCONTROLLED ASTHMA: GENETIC ASPECTS

O. Pozdnyakova, Candidate of Medical Sciences; **A. Bayda**, MD; Professor **V. Baturin**, MD

Stavropol State Medical University

Genetic and pharmacogenetic studies allow one to create marker profiles of the severe course of uncontrolled asthma, to predict the efficiency of therapy with glucocorticosteroids, β_2 -agonists, and leukotriene receptor antagonists, and to improve the principles of individual anti-inflammatory therapy.

Key words: uncontrolled asthma, glucocorticosteroids, β_2 -agonists, leukotriene receptor antagonists.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОТРЕТА У БОЛЬНЫХ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМИ И ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ АКНЕ

С. Остапенко

Медико-санитарная часть №5, Самара

E-mail: lanaost@mail.ru

*Сотрет (изотретиноин) – эффективное медикаментозное средство для системной терапии акне, действующее на все основные звенья патогенеза заболевания: образование кожного сала, комедогенез, колонизацию *Propionibacterium acnes*. Прием препарата рекомендуется при среднетяжелых и тяжелых формах акне, высокой степени рубцевания, отсутствии эффекта традиционных методов лечения.*

Ключевые слова: акне, системные ретиноиды, Сотрет.

Акне (вульгарные угри) – хроническое кожное заболевание, которое является самой распространенной дерматологической патологией в подростковом периоде. В 30% случаев угревая сыпь сохраняется и в зрелом возрасте. Более чем в 1/3 случаев это заболевание требует длительного лечения.

Наиболее часто при акне поражаются лицо и верхняя часть шеи, но в процесс могут быть вовлечены также грудь, спина и плечи. На коже появляются элементы сыпи – папулы, пустулы, кисты и др. В лечении акне используют местные бактерицидные средства (при легких формах – препараты, содержащие бензоилпероксид, менее эффективен триклозан), антибиотики (наружно применяются доксицилин, эритромицин, клиндамицин, спирамицин или антибиотики тетрациклинового ряда). У женщин эффективна гормональная терапия акне – применяют комбинированные препараты эстрогена и прогестогена. Наиболее эффективен ципротерон в сочетании с эстрогеном; можно использовать спиронолактон (особенно у больных с синдромом поликистоза яичника, а также локальные инъекции кортизона). В настоящее время разрабатываются новые концепции и перспективы в лечении акне, предусматривающие возможность использования генетических методов лечения. Ученые ищут возможные гены, ответственные за данную патологию; планируется также использование фагов, элиминирующих бактерии.

Ретиноиды – производные (изомеры) витамина А (третиноин, изотретиноин, адапален, тазаротен) влияют на жизненный цикл клеток кожи и таким образом нормализуют кератинизацию и десквамацию эпителиальных клеток. Для местного применения используют гели, содержащие ретиноиды: Эффзел (адапален и бензоила пероксид, оказывающий противомикробное действие и не вызывающий резистентности), Клензит (адапален), Изотрексин (включающий изотретиноин и антибиотик эритромицин). Показано, что эритромицин в сочетании с изотретиноином эффективен против эритромицинрезистентных штаммов *Propionibacterium acnes*, однако препараты с адапаленом (по данным Global Alliance to Improve Outcomes in Acne) являются препаратами 1-го выбора при лечении акне.