

Ж.А.Миронова, В.И.Трофимов, М.В.Дубина

## Фармакогенетические аспекты терапевтически резистентной бронхиальной астмы

ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова":  
197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6–8

Zh.A.Mironova, V.I.Trofimov, M.V.Dubina

## Pharmacogenetic aspects of resistant bronchial asthma

**Key words:** pharmacogenetics, resistant bronchial asthma, glucocorticosteroids, gene.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, терапевтически резистентная бронхиальная астма, глюкокортикостероиды, ген.

Рост заболеваемости, увеличение числа случаев тяжелых форм бронхиальной астмы (БА), терапевтически резистентной (ТР) БА (ТРБА), сохраняющихся на прежнем уровне, несмотря на достижения терапии, показатели смертности — все говорит о том, что БА остается серьезной медицинской и социальной проблемой [1, 2].

По результатам анализа эффективности терапии БА в США и в Европе установлено, что у 60–70 % пациентов симптомы заболевания не контролируются [3]. В России у ≈ 80 % пациентов не достигается адекватный уровень лечебного контроля над течением БА [4, 2]. По результатам российского многоцентрового исследования НИКА показано, что только у 23 % пациентов с БА достигнут полный контроль над заболеванием [5].

Неконтролируемая БА представляет собой значительную медико-социальную проблему, поскольку приводит к неконтролируемому расходованию ресурсов здравоохранения и росту непрямого экономического ущерба, обусловленного нетрудоспособностью, инвалидизацией и преждевременной летальностью больных БА тяжелого течения (ТБА) [6].

На популяционном уровне столь высокая распространенность отсутствия контроля имеет комплексную природу. Причины, которыми можно объяснить отсутствие контроля над БА, подразделяются на эндогенные и экзогенные.

К экзогенным факторам относятся неадекватная базисная терапия, нередко связанная с недостаточной квалификацией врача, или недооценка состояния больного из-за отсутствия мониторинга клинико-функциональных показателей, либо неправильное представление пациента о своих возможностях при достижении контроля, низкая комплаентность, перманентное воздействие триггеров.

К эндогенным причинам развития ТБА относятся фармакогенетические особенности, снижение чувствительности к глюкокортикостероидам (ГКС), генетически детерминированные индивидуально высокие темпы развития воспаления, неуправляемая гиперреактивность бронхов.

Среди пациентов с БА у 5–20 % отмечена ТБА, нередко с рефрактерностью к традиционной терапии [3, 7, 8]. Пациенты именно этой группы чаще обращаются за медицинской помощью.

Термин ТБА означает плохо контролируемую БА, несмотря на оптимально назначенную противовоспалительную терапию у больных с низкой комплаентностью, влиянием психосоциальных факторов, наличием постоянного контакта с аллергенами, недолеченными сопутствующими заболеваниями [9]. Это гетерогенное состояние, требующее тщательной диагностики и лечения.

В каждом конкретном случае при установлении диагноза ТРБА требуется тщательное уточнение причин возникшего состояния. Прежде всего следует убедиться в правильности диагноза БА во всех случаях резистентности.

В 2000 г. экспертами Американского торакального общества (ATS) разработаны критерии понятия "рефрактерная", или "трудная" БА. Для постановки диагноза достаточно 1 большого критерия в сочетании с 2 малыми. При этом подчеркивается необходимость верификации диагноза БА в начале диагностического пути, выявления и устранения факторов, провоцирующих обострение в дальнейшем.

К большим критериям относится следующее: потребность в системных ГКС (сГКС) > 50 % периода длительности БА; использование высоких доз ингаляционных ГКС (иГКС) в пересчете на беклометазон > 1 260 мкг.

К малым критериям относится ежедневная потребность в приеме  $\beta$ -агонистов короткого (КДБА) и длительного действия (ДДБА), пролонгированного приема теофиллина, антилейкотриеновых препаратов и, несмотря на это, сохраняющаяся бронхообструкция, частая необходимость в неотложной терапии, ухудшение состояния при снижении дозы иГКС или сГКС на 25 % [10].

Пациенты с ТРБА стратифицируются на 2 группы: к 1-й относятся лица, у которых контроль заболевания можно достичь только при использовании интенсивной фармакотерапии высокими дозами

иГКС в сочетании с ДДБА. Ко 2-й группе относятся больные, у которых контроль БА не достигается, несмотря на высокие дозы комбинированных препаратов, включая системные. В ситуациях, когда для достижения контроля необходим систематический прием таблетированных ГКС (тГКС), обсуждается вариант гормонозависимой БА (ГЗБА). Эти пациенты различаются как по чувствительности к ГКС, так и по частоте развития побочных эффектов [11]. Этой категорией пациентов представлена группа высокого риска развития тяжелых обострений и побочных реакций. Именно эти больные нуждаются в тщательном обследовании и понимании механизмов развития ГР, включая молекулярно-генетические, им требуется назначение альтернативной персонализированной таргетной терапии.

Среди больных ГЗБА имеются стероидочувствительные и стероидорезистентные (СР). К кортикочувствительным относятся больные, у которых на фоне приема сГКС или иГКС ремиссия достигается быстро и поддерживается длительно.

При СР у пациентов после 7–14-дневного курса лечения преднизолоном в дозе 40 мг в сутки объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) увеличивается < 15 %, несмотря на увеличение ОФВ<sub>1</sub> > 15 % в ответ на действие бронходилататора. У больных БА установлено 2 типа СР [12]. Больные с 1-м типом составляют > 95 % всей СР БА, которая развивается как в результате индуцированной аллергенами или инфекцией активации клеток, так и вследствие длительного воздействия препаратов (ГКС,  $\beta$ -агонистов), т. е. является вторичной. Это наиболее часто встречающийся тип резистентности к ГКС, вызванный значительным уменьшением связывающей способности глюкокортикоидного рецептора (ГР) с соответствующими участками ДНК при нормальном количестве ГР и касается преимущественно Т-лимфоцитов. Нарушения функционирования ГР у пациентов с СР 1-го типа являются обратимыми. В ответ на назначение высоких доз ГКС у этих больных могут развиваться многочисленные побочные эффекты, включая угнетение функции надпочечников и кушингоидный синдром. Это происходит потому, что СР охватывает только иммуновоспалительные клетки. В большинстве случаев пациенты не абсолютно резистентны к ГКС, а имеют сниженную чувствительность к ним. В работе [13] было подтверждено нарушение клеточной чувствительности к ГКС в виде снижения кортизолпоглощения лимфоцитов у больных ГЗБА.

СР 2-го типа (первичная) встречается очень редко и является крайним вариантом снижения чувствительности к ГКС, ассоциированным с более редкими и агрессивными мутациями гена ГР (NR3C1) или генов, модулирующих функцию ГР. У таких пациентов имеет место семейный анамнез нарушения чувствительности к действию ГКС, изначально наблюдается резкое снижение количества ГР, связанное с уменьшением их плотности, повышенная термолабильность ГР и нарушение их связывания. Дефект является генетически детерминированным и касается

всех без исключения типов клеток [14]. В ответ на терапию большими дозами ГКС у таких пациентов практически не развиваются побочные эффекты.

Ответ на лекарственный препарат определяется взаимодействием генетических факторов и факторов внешней среды. Вредные привычки и другие средовые факторы влияют на фармакокинетические механизмы, контролируемые, в свою очередь, индивидуальным генетическим профилем. В результате у одних больных стандартный режим дозирования оптимален, у других – неэффективен, у третьих – оказывает токсический эффект. В США ежегодно до 100 тыс. человек умирают от неправильного применения лекарств, (6-е место среди причин смерти). О ситуации в России можно только догадываться [15].

На сегодняшний день накоплено множество примеров, показывающих, что различия ответа на лекарственную терапию обусловлены вариантами нуклеотидной последовательности генов, кодирующих ферменты метаболизма лекарств, молекулы-переносчики лекарств и рецепторы, взаимодействующие с лекарствами. Эффективность действия лекарственного препарата зависит от многих изменяющихся параметров, таких как возраст, функциональное состояние органов, сопутствующая терапия, химическая природа лекарств, их взаимодействие между собой [16].

В большинстве случаев для контроля над БА достаточно малых и средних доз иГКС, однако у 10 % пациентов требуется применение максимальных доз. Снижение чувствительности к противовоспалительной терапии является одним из вариантов проявления ГР [17]. У  $\approx$  5–10 % пациентов с БА отсутствует ответ на терапию ГКС, несмотря на высокие дозы иГКС и имеются сложности в контроле над заболеванием [18]; у  $\approx$  25–35 % пациентов с БА отмечается плохой ответ на иГКС [19]. Резистентность к ингибиторам антилейкотриеновых рецепторов развивается у 30 % больных, 15 % пациентов являются нереспондерами к  $\beta$ -агонистам [4, 3].

В аспекте ГРБА особый интерес представляет оценка роли генетических факторов в детерминации ответа на лекарственные средства, т. е. фармакогенетика. Значительное влияние на эффективность действия лекарств могут иметь генетические варианты клеточных рецепторов, с которыми взаимодействуют лекарственные препараты. Аллели генов, ассоциированных с чувствительностью к лекарственным препаратам, подобны аллелям риска при мультифакторных заболеваниях и могут иметь непосредственное отношение к лечению заболеваний. Генетическая изменчивость может быть ответственна за 70–80 % вариаций ответа на ряд противоастматических препаратов [20].

Известно несколько генов, ассоциированных с ответом на противоастматические препараты. В первую очередь это касается генов лекарственных мишеней – их рецепторов: ген NR3C1 кодирует ГР и, соответственно, ассоциирован с ответом на ГКС; ген ADRB2 кодирует  $\beta$ -адренорецепторы, ассоциирован с ответом на  $\beta$ -агонисты; ген CHRM1-3 кодирует мус-

кариновые рецепторы, ген арахидон-5-липоксигеназы (ALOX5) кодирует рецепторы к ингибиторам ALOX5, ген LTC4S – лейкотриены C4-синтазы. Объектами пристального внимания стали гены рецепторов цистеиниловых лейкотриенов (CYSLTR1, CYSLTR2). Вариантные последовательности с влиянием на ответ иГКС обнаружены в гене кортикотропин релизинг-гормона 1 (CRHR1); ген цитохром р4501A2 (CYP1A2) отвечает за фармакокинетику метилксантинов (теофиллин) [21].

Известно ≈ 50 мутаций гена NR3C1, которые преимущественно ассоциированы с первичной СР и встречаются очень редко [22]. Исследования, посвященные изучению аллельных вариантов гена NR3C1 у больных БА, немногочисленны. Мутации гена NR3C1 редко встречаются у пациентов с БА и, вероятно, имеют минимальное значение в формировании ТБА [23, 24].

К настоящему времени имеется немного работ относительно фармакогенетики иГКС при БА. Ген CRHR1 за счет регулирования эндогенного уровня ГКС ассоциирован с большей чувствительностью к иГКС. Полиморфизм гена транскрипционного регулятора Tbet (TBX21), кодирующий транскрипционный регулятор Tbet, ассоциирован с более высоким уровнем контроля над БА [25, 26]. Ген, кодирующий стрессиндуцированный фосфопротеин (STIP) и ГКС-индуцированный транскрипт 1 (GLCC11), ассоциированы с ответом на терапию иГКС по изменению показателя ОФВ<sub>1</sub> [21].

У больных со стероидочувствительной и СР БА был проведен анализ уровня экспрессии 11 812 генов в мононуклеарах периферической крови с использованием провоспалительных цитокинов и дексаметазона. Исследование было построено на оценке предиктивной способности профилей генной экспрессии в отношении предсказания категории чувствительности к иГКС. Для 15 % генов аккуратность предсказания составила 84 %. Эти исследования выглядят многообещающими с точки зрения генетических подходов к стратифицированию пациентов по чувствительности их к иГКС, направленных на персонализированную терапию БА [27, 28].

Ответ на терапию β-агонистами ассоциирован с полиморфизмом гена ADRB2. Известно ≈ 49 однонуклеотидных замен (SNP).

Генотип 16ArgArg гена ADRB2 может рассматриваться в качестве маркера для выявления пациентов с риском развития побочных эффектов от регулярной терапии β-агонистами [29], а сами пациенты в некоторых популяциях могут быть кандидатами для назначения альтернативной терапии, например тиотропия бромида [30]. Кроме того, у этой группы больных отмечается адекватный ответ на терапию ДДБА [31]. У гомозигот по 16Arg гена ADRB2 продемонстрирована десенситизация β-адренорецепторов, у 15 % пациентов в популяции имеется риск клинического ухудшения на фоне регулярного приема β-агонистов [32].

Аллельные варианты гена аргиназы-1 (Arg1), гена GSNOR также ассоциированы с ответом на салбу-

тамол. Межгенные взаимодействия, т. е. ассоциация нескольких генов (полиморфизмы генов ADRB2 в 16, 27, 3 позиции, CPS1, GSNOR) позволяют с 70%-ной вероятностью прогнозировать сниженный ответ на прием бронходилататоров [33].

Антилейкотриеновые препараты ингибируют действие метаболитов арахидоновой кислоты. Мутации генов ALOX5, LTC4S, CYSLTR2 ассоциированы с частотой обострений БА в ответ на терапию монтелукастом, зафирлукастом [21].

В геноме человека обнаружено > 30 семейств ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Около 5–15 % генома контролирует мембранный транспорт. Транспортные белки играют важную роль в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств [15]. Гены SLCO2B1, OATP2B1 отвечают за транспорт белков, включая органические анионы, ассоциированные с фармакокинетикой, фармакодинамикой монтелукаста и определяют терапевтический ответ на препараты [20].

Ген множественной лекарственной устойчивости (MDR1) кодирует белок Р-гликопротеин-170 (Pgp 170), который представляет собой основу поры, через которую осуществляется эффлюкс (выведение) липофильных соединений, к которым относятся ГКС, функционируя как энергозависимый насос [34]. Согласно базе данных SNP, созданной и ежегодно обновляемой Национальным информационным центром биотехнологий, известно > 50 SNPs в кодирующей части гена MDR1. Некоторые мутации этого гена могут быть ассоциированы с повышенной экспрессией Pgp-170. При назначении ГКС гормон, пройдя через мембрану клетки, не успевает связаться с ГР и за счет повышенной экспрессии Pgp-170 быстро выводится из клетки, тем самым приводя к снижению противовоспалительного эффекта ГКС и нередко вызывая развитие ТР.

На кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова было проведено исследование, целью которого явилась оценка значения фармакогенетических факторов в терапии ГКС и β-агонистами у больных ТРБА и разработка критериев прогнозирования ТР с учетом генетических маркеров.

В исследование (дизайн "случай–контроль") были включены жители Северо-Западного региона России, европеоиды, не связанные узлами родства и подписавшие информированное согласие на участие. Были обследованы 122 пациента с БА. Диагноз БА устанавливался в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2008) и Российского руководства по диагностике, лечению и профилактике БА [35]. ТРБА была диагностирована согласно критериям ATS, 2000.

Группу контроля ( $n = 103$ ) составили 66 (64 %) женщин и 37 (36 %) мужчин в возрасте 20–75 лет без хронической бронхолегочной, аллергической, аутоиммунной и онкологической патологии, с неотяженной наследственностью по аллергическим заболеваниям, некурящие.

Всем пациентам с БА проводилось стандартное комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование.

Результаты исследования обрабатывались с помощью компьютерной программы *Statistica 6.0*. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,050$ ; при  $p = 0,050-0,100$  они расценивались как тенденция.

Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов периферической крови стандартным фенольно-хлороформным методом. SNP идентифицировалась методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Был выполнен анализ 10 SNP в 5 генах: MDR1 (OMIM 171 050); IL4 (OMIM 147 780); IL13 (OMIM 147 683); ADRB2 (OMIM 109 690); NR3C1 (OMIM 138 040).

Из 122 пациентов с БА у 46 (38 %) отмечено соответствие критериям ТРБА, 76 (62 %) – терапевтически чувствительная БА (ТЧБА). Больные ТРБА были старше больных ТЧБА –  $53,15 \pm 12,89$  vs  $45,72 \pm 16,16$  года ( $p = 0,016$ ), длительность заболевания была больше у пациентов с ТРБА:  $18,74 \pm 8,99$  vs  $10,62 \pm 8,52$  года ( $p < 0,001$ ). В группе ТРБА преобладали женщины (70 %). У 83 % пациентов с ТРБА было тяжелое течение заболевания, у 17 % – среднетяжелое. Группу больных ТЧБА составили 22 % больных ТБА, 58 % больных БА среднетяжелого течения и 20 % – БА легкого течения ( $p < 0,001$ ). У пациентов группы ТРБА не отмечено ни одного случая изолированного варианта аллергической БА. Среди пациентов с ТРБА у 36 (78 %) больных была диагностирована ГЗБА, а в группе ТЧБА – только у 17 (22 %) ( $p < 0,001$ ).

У всех больных ТРБА и 93 % пациентов с ТЧБА проведена базисная противовоспалительная терапия. Особенности терапии больных ТРБА были высокие среднесуточные дозы сГКС и топических ГКС, что свидетельствовало о стероидозависимости, которая является одним из механизмов ТР. На момент обследования 57 % пациентов с ТРБА получали терапию тГКС в средней дозе 3,0 (1,0; 4,0) таблетки. Несмотря на системную терапию ГКС, у 85 % больных ТРБА суточная доза иГКС превышала среднетерапевтическую и составляла в среднем 2 000 (1 500; 2 000) мкг в пересчете на беклометазон, в отличие от больных ТЧБА. Среднесуточная доза ГКС, вводимых внутривенно, также была выше в группе пациентов с ТРБА, чем с ТЧБА: 47,0 (38,0; 63,0) и 37,6 (27,0; 45,0) мг в пересчете на преднизолон соответственно ( $p < 0,001$ ). Длительность терапии тГКС > 50 % от длительности БА (что является одним из больших критериев ТРБА) была отмечена у 52 % больных (в группе ТЧБА – только у 8 %;  $p < 0,001$ ). Максимальное количество тГКС у больных ТРБА составило  $4,38 \pm 3,04$  таблетки. У 65 % больных ТРБА были выявлены ГКС-ассоциированные осложнения. У больных ТРБА уровень кортизола в крови был снижен и составил 72 (35; 183) нмоль / л, в то время как при ТЧБА – 242 (61; 413) нмоль / л ( $p = 0,008$ ). Остеопороз выявлен у 54 % больных ТРБА, синдром Иценко–Кушинга – у 35 %, стеро-

идный диабет – у 15 %, трофические изменения кожи – у 35 %.

В отношении ТРБА впервые было выявлено, что носительство аллеля 3435С гена MDR1 повышает риск развития ТРБА в 2,9 раза по сравнению с группой контроля (относительный риск – ОР (3435СС + 3435СТ vs 3435ТТ) = 2,89 (95%-ный доверительный интервал – ДИ – 1,30–6,40)), а генотип 3435СС – в 6 раз (ОР – (3435СС vs 3435СТ + 3435ТТ) = 6,12 (95%-ный ДИ – 2,42–15,48)). Обнаружено, что у больных ТРБА носительство генотипа 3435СС гена MDR1 повышает риск развития потребности в тГКС в дозе, превышающей среднетерапевтическую ( $\geq 4$  таблеток) (ОР = 20,89 (95%-ный ДИ – 5,10–85,53)), что крайне важно с практической точки зрения. При ТРБА длительное использование высоких доз тГКС может приводить к ятрогенным осложнениям глюкокортикостероидной терапии. В частности, найдена ассоциация вариантов С3435Т гена MDR1 с ГКС-ассоциированной миопатией ( $p = 0,039$ ). Ни у одного больного ТРБА с миопатией не выявлено аллеля 3435Т, все они являлись носителями аллеля 3435С гена MDR1.

Один из признаков ТРБА – плохой контроль над заболеванием. Высокая потребность в КДБА (> 8 раз в сутки в период обострения) выявлена у больных ТРБА с генотипами 3435СС и 3435СТ, в отличие от носителей 3435ТТ гена MDR1 ( $p = 0,040$ ). В связи с этим представляется важным наличие корреляции между вкладом аллеля 3435Т с количеством астматических статусов в анамнезе в группе ТРБА: по мере увеличения вклада аллеля Т (в ряду генотипов 3435СС – 3435СТ – 3435ТТ) число астматических статусов уменьшалось ( $r = -0,513$ ;  $p = 0,035$ ;  $n = 17$ ).

При анализе исследуемых параметров впервые выявлено, что генотип 3435СС гена MDR1 является прогностическим маркером, ассоциированным с ТРБА, вплоть до развития фатальных осложнений и, что немаловажно, определяет стратегию назначения высоких доз тГКС с учетом возможных ятрогенных осложнений.

В свою очередь, генотип 3435ТТ гена MDR1 является маркером, определяющим чувствительность и хороший ответ на малые дозы ГКС, а также предрасположенность к контролируемому течению БА. Носительство аллеля 3435Т и генотипа 3435ТТ гена MDR1 обуславливает снижение риска развития ТРБА: (ОР (3435ТТ vs 3435СТ + 3435СС) = 0,35 (95%-ный ДИ – 0,16–0,77)) и (ОР (3435ТТ + 3435СТ vs 3435СС) = 0,16 (95%-ный ДИ – 0,06–0,41)).

У больных ТРБА выявлена ассоциация низких значений ОФВ<sub>1</sub> с генотипами 16GlyGly и 27GluGlu и 27GlnGlu гена ADRB2. В данном исследовании генотип 27GluGlu гена ADRB2 чаще встречался у пациентов с ТРБА (26,2 %) по сравнению с ТЧБА (9,6 %),  $p = 0,020$ ; носительство генотипа 27GluGlu повышало риск развития ТРБА по сравнению с ТЧБА (ОР (27GluGlu vs 27GlnGln + 27GlnGlu) = 3,35 (95%-ный ДИ – 1,16–9,66)). Следует отметить, что носительство аллеля 27Glu гена ADRB2 повышало риск развития БА в 7,2 раза (ОР (27GluGlu +

27GlnGlu vs 27GlnGln) = 7,20 (95%-ный ДИ – 1,19–43,48)).

Не обнаружено мутаций в 5-м (T1808A) и 9-м (G2317A, T2373G) экзонах гена NR3C1 соответственно; данные локусы не влияли на развитие ТР и первичной генетически детерминированной СР.

С учетом того, что "генетические ансамбли", т. е. сочетания аллельных вариантов, могут потенцировать или, наоборот, обладать протективным действием при развитии БА, в т. ч. ТРБА, важно учитывать наборы вариантов генов, которые генетически детерминируют гетерогенность клинических проявлений, определяют степень тяжести заболевания и могут быть использованы в качестве инструмента для прогнозирования ТРБА и контроля над заболеванием.

## Заключение

По результатам исследования впервые выявлено, что по сравнению с группой контроля носительство генотипа 16GlyArg гена ADRB2 само по себе не оказывает значимого влияния на риск развития ТРБА, однако в сочетании с носительством аллеля 3435C гена MDR1 усугубляет неблагоприятный эффект последнего (OR (3435CC + 3435CT + 16GlyArg vs 3435TT + 16ArgArg + 16GlyGly) = 3,00 (95%-ный ДИ – 1,39–6,49)). При этом сочетание генотипа 16GlyArg гена ADRB2 и генотипа 3435CC гена MDR1 еще в большей степени усугубляет неблагоприятный эффект агрессивного генотипа 3435CC (OR (3435CC + 16GlyArg vs 3435CT + 3435TT + 16ArgArg + 16GlyGly) = 7,78 (95%-ный ДИ – 2,27–26,67)). Протективный эффект наблюдался и при сочетании аллеля 27Gln гена ADRB2 с аллелем 3435T гена MDR1: данная комбинация в 3,37 раза снижала риск развития ТРБА по сравнению с ТЧБА (OR (27GlnGln + 27GlnGlu + 3435TT + 3435CT vs 27GluGlu + 3435CC) = 3,37 (95%-ный ДИ – 1,54–7,35)).

Варианты ряда генов, каждый с относительно малым изолированным эффектом, в определенной комбинации ("генетический ансамбль") способны существенно увеличивать свое влияние на фенотип, детерминировать степень тяжести заболевания и определять эффективность проводимой терапии. Результаты исследования подтверждают тезис о необходимости проведения комплексного обследования пациентов с ТРБА, в которое для оценки ТР, наряду со стандартным обследованием, должны быть включены и молекулярно-генетические исследования.

Фармакогенетическое тестирование постепенно входит в клиническую практику. На сегодняшний день в США > 120 лекарственных препаратов имеют маркировку с фармакогенетическими данными, которые могут учитываться при назначении. Затраты на 1 пациента при использовании фармакогенетических данных при назначении терапии может снизиться на 200–700 долларов [20].

С позиции сегодняшних знаний о механизмах взаимодействия лекарства с организмом генетически обусловленные индивидуальные различия в эффектах лекарств следует рассматривать как очевид-

ную закономерность, поскольку все фармакодинамические процессы, фармакокинетика и метаболизм лекарств опосредованы белковыми образованиями, рецепторами, системами вторичных мессенджеров, ферментами синтеза и метаболизма эндогенных лигандов рецепторов, различного рода модуляторами, ферментами, метаболизирующими лекарства. Эти механизмы ДНК-зависимы, чем и определяется их индивидуальность.

Современные молекулярно-генетические технологии позволят в скором будущем произвести достаточно полное выявление маркеров риска многих мультифакторных заболеваний, в т. ч. БА, которые, наряду с экзогенными факторами риска дадут возможность усовершенствовать молекулярную диагностику, оптимизировать подходы для прогнозирования и разработать рациональную терапию, что является перспективным направлением персонализированной медицины. Это позволит прогнозировать ответ на действие лекарственных препаратов и назначать персонализированную терапию больным БА с оптимальным соотношением эффективности и безопасности.

## Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, одышки: Руководство для врачей. М.: 2005.
2. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Нордмед-Издат; 2011.
3. Barnes P.J. New drugs for asthma. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33 (6): 685–694.
4. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. *Пульмонология* 2001; 1: 6–11.
5. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология* 2011; 6: 87–93.
6. Демко И.В., Толкушин А.Г., Козлов С.Н., Чучалин А.Г. Фармакоэкономический анализ использования поддерживающего противоастматического лечения. *Пульмонология* 2008; 4: 67–71.
7. Петровский В.Ф., Огородова Л.М. Выбор фармакотерапии тяжелой БА. *Пульмонология* 2008; 3: 84–89.
8. Gibeon D.S., Campbell D.A., Menzies-Gow A.N. The systematic assessment of difficult-to-treat asthma: why do it? *Clin. Pulm. Med.* 2010; 17 (6): 255–259.
9. Bel E., Sousa A., Fleming L. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011; 66: 910–917.
10. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2341–2351.
11. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб.: Нордмед-Издат; 2006.
12. Leung D.Y.M., Spahn J.D., Szefler S.J. Steroid-unresponsive asthma. *Respir. Crit. Care Med.* 2002; 23 (4): 387–398.
13. Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Дудина О.В. и др. Гормонозависимая бронхиальная астма: особенности патогенеза, клиники, течения. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова* 2001; 8 (1): 52–55.

14. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in airway disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2004; 1: 264–268.
15. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА; 2004.
16. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. N. Engl. J. Med. 2003; 348 (6): 538–549.
17. Chung K.F., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-treat severe asthma. Eur. Respir. Monogr. 2011; 51: 308.
18. Ito K., Chung K.F., Adcock I.M. Update on glucocorticoid action and resistance. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 117: 522–543.
19. Newton R., Leigh R., Giembycz M.A. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung disease. Pharmacol. Ther. 2010; 125: 286–327.
20. Пузырев В.П., Огородова Л.М., ред. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера; 2010.
21. Morrow T.J. Implications of pharmacogenomics in the current and future treatment of asthma. J. Manag. Care Pharm. 2007; 13 (6): 497–505.
22. Vottero A., Kino T., Combe H. et al. A novel, C-terminal dominant negative mutation of the GR causes familial glucocorticoid resistance through abnormal interactions with p160 steroid receptor coactivators. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (6): 2658–2667.
23. Трофимов В.И., Миронова Ж.А., Янчина Е.Д. Полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора NR3C1 у больных бронхиальной астмой Центр.-Азиат. мед. журн. 2009; XV (прил. 1): 25.
24. Жданова М.В. Клинико-генетические критерии эффективности ингаляционной глюкокортикоидной терапии у детей с бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2009.
25. Tantisira K.G., Hwang E.S., Raby B.A. et al. TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004; 101: 18099–18104.
26. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S. 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: 1353–1359.
27. Hakonarson H., Bjornsdottir U.S., Halapi E. Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005; 102 (41): 14789–14794.
28. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдлин М.Б. Фармакогенетика неконтролируемой бронхиальной астмы. Рос. аллергол. журн. 2012; 6: 6–14.
29. Israel E., Drazen J.M., Liggett S. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. The effect of polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. Am J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 75–80.
30. Metzger N.L., Kockler D.R., Gravatt L.A. Confirmed 16ArgArg polymorphism in patients with uncontrolled asthma. Ann. Pharmacother. 2008; 42 (6): 874–881.
31. Hall I.P., Sayers I. Pharmacogenetics and asthma: false hope or new dawn? Eur. Respir. J. 2007; 29: 1239–1245.
32. Barnes P.J., Drazen J.M., Rennard S.I., Thomson N.C. Asthma and COPD. Basic mechanism and clinical management. Elsevier; 2009.
33. Portelli M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma. Expert Rev. Respir. Med. 2012; 6 (2): 223–236.
34. Fung K., Gottesman M. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. Biochim. Biophys. Acta 2009; 1794 (5): 860–871.
35. Чучалин А.Г., ред.; Трофимов В.И., сост. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, одышки: Руководство. М.: НТЦ "Квант"; 2005.

#### Информация об авторах

Миронова Жанна Александровна – д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО "ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова"; тел.: (812) 499-68-98; e-mail: zhanmir@mail.ru

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО "ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова"; тел.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

Дубина Михаил Владимирович – д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ГБОУ ВПО "ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова"; тел.: (812) 347-55-46; e-mail: m.dubina@spmu.rssi.ru

Поступила 13.02.14  
© Коллектив авторов, 2013  
**УДК 616.248-085**