

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ТЕРАПИЮ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© 2019 г. А. В. Серёжкина*, А. Д. Богомазов, А. В. Полоников

*E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия

Поступила: 28.02.2019. Принята: 12.03.2019

Многочисленные исследования изучали связь между фармакогенетическими влияниями и ответом к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) у пациента с астмой. Фактически, было выявлено несколько одиночных нуклеотидных полиморфизмов ряда генов-кандидатов, которые могут влиять на клиническую реакцию на ИГКС у детей с атопической бронхиальной астмой (БА). Полученные на сегодняшний день результаты, указывают на различные потенциальные генетические факторы, связанные с реакцией на ИГКС, которые могут быть использованы для прогнозирования индивидуальной терапевтической реакции детей с атопической бронхиальной астмой на ИГКС.

Ключевые слова: атопия, бронхиальная астма, ген, ингаляционные глюкокортикостероиды, дети

DOI: 10.31857/S102872210006954-4

Адрес: 305041 Курск, ул. Карла Маркса д.3, ФГБОУ ВО «Курский Государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Серёжкина Александра Владимировна.
Тел.: 89191710046 (моб.)

E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

Авторы:

Серёжкина А. В., ассистент кафедры педиатрии Курского государственного медицинского университета, Курск, Россия;

Богомазов А. Д., к.м.н., доцент кафедры педиатрии Курского государственного медицинского университета, Курск, Россия;

Полоников А. В., д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета, Курск, Россия.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся обструкцией бронхов и их гиперреактивностью. Проведенные исследования показали, что 60–80% детей с атопической бронхиальной астмой по-разному отвечают на терапию ИГКС вследствие генетических факторов. Результаты фармакогенетических исследований показали взаимосвязь между генами-кандидатами и ответом на использование ИГКС. В настоящем обзоре обобщены краткие результаты данных исследований.

Транскрипционный фактор T-bet (также известный как белок T-box-21 или Tbx21), кодируемый геном TBX21, действует как регулятор развития вспомогательных T-клеток типа 1, индуцируя продукцию ИФН γ и ингибируя Th2-цитокины. Lopert A. Rijavec M. исследовали корреляцию между одинонуклеотидным полиморфизмом (SNP) rs9910408 (с.-7947) гена TBX21 у детей с бронхиальной гиперреактивностью. Изменения в экспрессии гена TBX21 у детей с БА, в котором минорный аллель TBX21 SNP rs2240017, кодирует глутамин (33Q), связано со значительным улучшением пиковой скорости выдоха у группы детей, получающих ИГКС [1].

Фрагмент Fc гена рецептора II IgE (FCER2) кодирует низкий уровень рецептора IgE (CD23), уменьшает IgE-опосредованные иммунные реакции. В своих исследованиях Zieg G., Lack G., Harbeck R.J. показали, что новый вариант гена FCER2 (T2206C) ассоциирован с более высоким уровнем IgE и учащением более тяжелых обострений БА у детей, получавших лечение ИГКС [2]. Данное исследование было направлено на выявление предикторов плохой реакции на ИГКС при длительной терапии. Проведена оценка

17 фенотипических переменных и полиморфизмов генов FCER2 и CRHR1 у 311 детей с бронхиальной астмой, получавших будесонид, путем сравнения рецидивирующих обострений и оценки функции легких [3]. Результаты показали, что и значительное снижение ФВД, и тяжелые повторные обострения были вызваны мутацией гена FCER2. У детей, гомозиготных по мутантному аллелю FCER2 гена T2206C, риск рецидивирующих обострений был в 3,3 раза выше, а риск нарушения функции легких в 3,9 раза выше, чем у детей гомозиготных по аллелю дикого типа. Результаты исследования показали, что вариант T2206C ассоциирован с более высоким риском необходимости госпитализации при обострении астмы госпитализация, а также ассоциирован с повышенным риском неконтролируемого течения бронхиальной астмы и необходимостью использования более высокая суточная доза ИГКС [2].

Рилизинг-гормон рецептора 1, кодируемый геном CRHR1, является одним из ключевых рецепторов гипофиза и играет посредническую роль в высвобождении АКТГ. В исследовании Tantisira K. G., Lake S., Silverman E. S. [4] показано, что полиморфизм rs242941 гена CRHR1 был связан с положительным ответом на лечение глюкокортикостероидами.

Исследование Hoshino M., Takahashi M. and Aoike N. [5] 70 детей с астмой показали, что существует значительная корреляция между rs1741981 полиморфизм в гене HDAC1 и тяжести астмы, в то время как полиморфизм rs58677352 в гене HDAC2 не показали корреляции с тяжестью астмы. У 47 детей с rs1741981 генотип CC был ниже уровень ОФВ1 в ответ на кортикостероидную терапию, в сравнении с детьми с СТ и ТТ генотипов.

Члены семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGFs) регулируют ангиогенез и сосудистую проницаемость. Исследование Hoshino M., Takahashi M. and Aoike N. [4], в ходе которого изучались эффекты гена VEGF-A у 131 ребенка с бронхиальной астмой, получавших различную терапию (флутиказона пропионат, ИГКС или антагонист рецепторов лейкотриена – монтелукаст) в течение 12 месяцев, показало, что полиморфизм rs2146323 A>C был

ассоциирован с ответом ИГКС. В частности, у пациентов с генотипом AA наблюдались более лучшие показатели ОФВ1 (форсированной жизненной емкости легких) по сравнению с пациентами с генотипами AC и CC. Однако, среди детей, получавших монтелукаст, генотип AA был связан с неконтролируемой астмой и отмечались низкие показатели ОФВ1 по сравнению с другими генотипами. В другом полиморфизме rs833058 с>т, связанном с ответом на терапию монтелукастом, пациенты с ТТ генотипом имели лучшие показатели ОФВ1, в сравнении с пациентами с СТ или CC генотипами, у которых данных улучшений отмечено не было [3].

В заключение следует отметить, что, несмотря на использование ИГКС и других методов лечения, проблема эффективного лечения атопической бронхиальной астмы является актуальной во всем мире. Понимание патогенеза астмы и влияния генетических полиморфизмов на лечение ИГКС может привести к персонализированной терапии и улучшению качества ведения детей с бронхиальной астмой в будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lopert A., Rijavec M., Zavbi M., Korošec P., Fležar M. Asthma treatment outcome in adults is associated with rs9910408 in TBX21 gene. *Sci Rep* 2013; 3: 2915.
2. Zieg G., Lack G., Harbeck R.J., Gelfand E.W., Leung D.Y. *In vivo* effects of glucocorticoids on IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94(2 Pt 1): 222–230.
3. Balantic M., Rijavec M., Skerbinjek Kavalarič M., Suskovic S., Silar M., Kosnik M., Korosec P. Asthma treatment outcome in children is associated with vascular endothelial growth factor a (VEGFA) polymorphisms. *Mol Diagn Ther* 2012; 16:173–180.
4. Tantisira K. G., Lasky-Su J., Harada M., Murphy A., Litonjua A. A., Himes B.E., Lange C., Lazarus R., Sylvia J., Klanderman B., Duan Q. L., Qiu W., Hirota T., Martinez F. D., Mauger D., Sorkness C., Szeftler S., Lazarus S. C., Lemanske R. F. Jr., Peters S. P., Lima J. J., Nakamura Y., Tamari M., Weiss S. T. Genome wide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1173–1183.
5. Hoshino M., Takahashi M. and Aoike N. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 295–301.

EFFECTS OF GENETIC FACTORS TO INHALED CORTICOSTEROID RESPONSE IN CHILDREN WITH ASTHMA: A LITERATURE REVIEW

© 2019 A. V. Serezhkina*, A. D. Bogomazov, A. V. Polonikov

*E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Received: 28.02.2019. Accepted: 12.03.2019

Numerous studies have studied the Association between pharmacogenetic effects and response to inhaled glucocorticosteroids (ICS) in patients with asthma. In fact, several single nucleotide polymorphisms of a number of candidate genes have been identified that may affect the clinical response to ICS in children with atopic asthma (BA). The results obtained to date indicate various potential genetic factors associated with the reaction to IGCs, which can be used to predict the individual therapeutic response of children with atopic asthma to ICS.

Key words: atopy, asthma, gene, inhaled glucocorticosteroids, children

Authors:

Serezhkina A. V., ✉ assistant of the Department of Pediatrics of Kursk state medical University, Kursk, Russia.

E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com

Bogomazov A. D., PhD, associate Professor of the Department of Pediatrics of Kursk state medical University, Kursk, Russia.

Polonikov A. V., MD, Professor Department of biology, medical genetics and ecology, Kursk state medical University, Kursk, Russia.