

В.И. ТРОФИМОВ, д.м.н., профессор, **Ж.А. МИРОНОВА**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Терапевтически резистентная бронхиальная астма (ТРБА) наиболее сложна для лечения и наименее предсказуема в своем течении. Несмотря на выявление многих механизмов данной патологии, ТРБА остается наименее изученной. До сих пор нет четкого определения фенотипа ТРБА, и эта терминология пока не применяется повсеместно. Цель исследования – оценить значение фармакогенетических факторов в терапии глюкокортикостероидами и β_2 -агонистами у больных ТРБА и разработать критерии прогнозирования терапевтической резистентности с учетом генетических маркеров. В данной работе представлены результаты исследования, которые позволили определить фенотип ТРБА с учетом патогенетической и клинической гетерогенности, выявить предикторы заболевания, а также разработать единые критерии постановки диагноза с учетом генетических детерминант.

Ключевые слова: терапевтическая резистентность, бронхиальная астма, ген, фармакогенетика, персонализированная терапия

Бронхиальная астма (БА) является хроническим заболеванием легких, которое обусловлено воспалительной реакцией бронхов на различные раздражители: аллергены, инфекционные агенты, irritants, проявляющееся гиперреактивностью бронхов, увеличением продукции мокроты и бронхиальной обструкцией, обратимой под влиянием терапии или самостоятельно.

За последние несколько десятилетий БА стала одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний во всем мире. Считается, что в настоящее время этим заболеванием страдает более 300 млн человек и ежегодно около 255 тыс. пациентов в мире умирают от БА [1].

Современные международные и национальные рекомендации по ведению больных БА постулируют, что основной целью лечения является достижение и поддержание полного контроля над заболеванием. В реальной клинической практике, по данным зарубежных авторов, число больных с неконтролируемой БА колеблется от 40 до 67% в различных странах [2]. В России также было проведено исследование по оценке уровня контроля БА в 26 центрах. По результатам этого исследования оказалось, что полный контроль БА наблюдался у 23% больных, частичный – у 35%, а у 42% больных имела место неконтролируемая БА, причем полный контроль был достигнут у 39% больных с легким течением заболевания, у 26% больных БА средней тяжести и только у 10% больных с тяжелым течением болезни [3]. У большинства больных с тяжелым течением БА отмечается терапевтическая резистентность к проводимой терапии, которая требует особого подхода в выборе терапевтической тактики у этих больных [4].

В последнее время в литературе обсуждается понятие терапевтически резистентной бронхиальной астмы (ТРБА); выделяют фенотипы фатальной астмы, «хрупкой» («brittle») астмы, гормонозависимой БА (ГЗБА) – стероидозависимой и стероидорезистентной [5–8]. Однако до сих пор нет четкого определения фенотипа ТРБА, и эта терминология пока не применяется повсеместно. Сложившаяся ситуация требует создания единых критериев для постановки диагноза ТРБА с учетом гетерогенности заболевания.

Наиболее перспективными в понимании патогенетических механизмов развития ТРБА, а также в поиске новых диагностических тестов, обладающих высокой степенью чувствительности и специфичности, являются генетические исследования. Генетическая детерминированность может быть ответственна за 60–80% вариаций ответа на ряд противоастматических препаратов [9]. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение генов лекарственных мишеней.

Мутации, ассоциированные с ответом на β_2 -агонисты, обнаружены в гене β_2 -адренорецептора (ADRB2), а также в гене глюкокортикоидного рецептора (NR3C1). У лиц с определенным генотипом при назначении глюкокортикостероидов (ГКС), вероятно, может развиваться не только стероидозависимость, но и стероидорезистентность, а при назначении β_2 -агонистов не исключено отсутствие бронходилатирующего эффекта. Однако результаты исследований очень противоречивы [10–12] и требуют уточнения.

Актуальным является изучение механизма генетического контроля транспорта ГКС из клетки и связанных с ним различий в стероидочувствительности. Ген множественной лекарственной устойчивости (MDR1) кодирует транспортный белок Р-гликопротеин-170 (Pgp-170), который участвует в эффлюксе липофильных соединений, в т. ч. ГКС [13]. Исследований по изучению гена MDR1 при БА в доступной нам литературе мы не нашли.

Одним из молекулярных механизмов развития стероидо-резистентности является дисбаланс изоформ глюкокортикоидного рецептора (ГР), который может определять чувствительность тканей-мишеней к ГКС. Данные литературы, касающиеся этого механизма при БА, единичны и противоречивы [14–16], а в аспекте фенотипа ТРБА, особенно при динамическом наблюдении, вообще отсутствуют как в зарубежной, так и в отечественной литературе.

Для решения проблемы терапевтической резистентности необходимо также изучение вклада вариантов генов цитокинов Th2: интерлейкина 4 (IL4) и интерлейкина 13 (IL13), ассоциированных с иммунным ответом. Исследования в этом направлении пока ограничиваются изучением преимущественно при аллергической БА [17, 18].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование (дизайн «случай – контроль») были включены жители Северо-Западного региона России, европеоиды, не связанные узлами родства и подписавшие информированное согласие на участие. Было обследовано 122 больных БА: 46 больных ТРБА и 76 пациентов с терапевтически чувствительной БА (ТЧБА), которые были стратифицированы в соответствии с критериями ТРБА, созданными рабочей группой Американского Торакального общества (ATS, 2000) (табл. 1). Для постановки диагноза достаточно одного большого и двух малых критериев) [19].

Группу контроля составили 103 человека: без бронхолегочной и онкологической патологии, без аллергических и аутоиммунных заболеваний, с неотягощенной наследственностью по аллергическим заболеваниям, все некурящие.

Пациентам с БА проводили стандартное комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общеклинические методы, цитологическое исследование мокроты, исследование иммунологического статуса, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), а

Таблица 1. Диагностические критерии ТРБА (ATS, 2000)

Большие критерии	1. Потребность в применении системных ГКС на протяжении $\geq 50\%$ длительности БА
	2. Необходимость использования высоких доз ингаляционных ГКС (ИГКС) (беклометазон ≥ 1260 мкг/сут, будесонид ≥ 1200 мкг/сут)
Малые критерии	1. Ежедневная потребность в длительнодействующих β_2 -агонистах (ДДБА), теофиллине, антилейкотриеновых препаратах
	2. Ежедневные симптомы БА, требующие применения короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА)
	3. Сохраняющаяся бронхообструкция (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ ₁) $< 80\%$)
	4. ≥ 1 вызова скорой помощи за последний год
	5. ≥ 3 курсов ТГКС за последний год
	6. Обострение БА при уменьшении на $\leq 25\%$ дозы ИГКС и ТГКС
	7. Жизнеугрожающие события, связанные с БА в прошлом

также, по показаниям, бронхоскопию, аллергологическое и гормональное исследования.

Молекулярно-генетическое исследование: геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным фенольно-хлороформным методом [20].

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) идентифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Был выполнен анализ 10 SNP в 5 генах: MDR1 (OMIM 171050); IL4 (OMIM 147780); IL13 (OMIM 147683); ADRB2 (OMIM 109690); NR3C1 (OMIM 138040).

Определение уровня экспрессии мРНК выполнялось методом ПЦР в реальном времени.

Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди больных ТРБА преобладали женщины с длительным анамнезом БА тяжелого течения (ГЗБА). По данным гемограммы для них было характерно нейтрофильное воспаление, а для больных ТЧБА – эозинофилия в крови и в мокроте. Обструктивные и рестриктивные изменения были в большей степени выражены у пациентов с ТРБА, по сравнению с больными ТЧБА. Коморбидная патология (ИБС, ГЭРБ, варикозная болезнь нижних конечностей, избыточная масса тела), перенесенная инфекция нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония) в анамнезе, профессиональные вредности, а также осложнения глюкокортикостероидной терапии (ГКТ) в виде остеопороза, синдрома Иценко – Кушинга, стероидного диабета существенно чаще встречались у пациентов с ТРБА. Длительность ГКТ, дозы системных и ингаляционных ГКС, неконтролируемость заболевания были в большей степени представлены у больных ТРБА.

Нами было впервые выявлено, что носительство аллеля 3435C гена MDR1 повышало риск развития ТРБА в 2,9 раза по сравнению с группой контроля [OR (3435CC+3435CT против 3435TT) = 2,89 (95%CI 1,30–6,40)], а генотип 3435CC – в 6 раз [OR (3435CC против 3435CT+3435TT) = 6,12 (95%CI 2,42–15,48)], (рис. 1).

Одной из причин развития терапевтической резистентности у больных БА было системное нейтрофильное воспаление, по данным гемограммы, которое может вносить вклад в развитие обструкции дыхательных путей [2], являться прогностическим фактором плохого клинического ответа на ГКТ [21] и быть ассоциированным с одним из патогенетических механизмов терапевтической резистентности – стероидозависимостью [8]. Очень важным с практической точки зрения было обнаружение того факта, что у больных ТРБА носительство генотипа 3435CC по гену MDR1 повышало риск развития потребности в ТГКС в дозе, превышающей среднетерапевтическую (≥ 4 таблеток) [OR = 20,89 (95%CI 5,10–85,53)]. При ТРБА длительное использование высоких доз ТГКС может приводить к ятрогенным осложнениям ГКТ. В частности, нами была найдена ассоциация вариантов C3435T по гену MDR1 с миопатией ($p = 0,039$). Ни у одного больного

ТРБА с миопатией не было выявлено аллеля 3435T, все они являлись носителями аллеля 3435C гена MDR1.

Одним из признаков терапевтической резистентности у больных БА был плохой контроль заболевания. Высокая потребность в КДБА (более 8 раз в сутки в период обострения) была выявлена у больных ТРБА с генотипами 3435CC и 3435CT, в отличие от носителей 3435TT гена MDR1 ($p = 0,040$).

В этой связи представляется важным наличие корреляции вклада аллеля 3435T в подгруппе ТРБА с количеством астматических статусов в анамнезе, а также с содержанием IgE в крови: по мере увеличения вклада аллеля T (в ряду генотипов 3435CC – 3435CT – 3435TT) число астматических статусов уменьшалось (Spearman $R = -0,513$; $p = 0,035$; $n = 17$), также снижалось содержание IgE в сыворотке крови (Spearman $R = -0,408$; $p = 0,028$; $n = 29$).

Таким образом, при анализе исследуемых параметров нами было впервые выявлено, что генотип 3435CC гена MDR1 является прогностическим маркером, ассоциированным не только с тяжелым течением БА (связь с нейтрофильным воспалением, а также с уровнем IgE, свидетельствующим в данном случае о фенотипе аллергической БА неконтролируемого течения), но и с терапевтической резистентностью вплоть до развития фатальных осложнений и, что немало важно, определяет стратегию назначения высоких доз ТГКС с учетом возможных ятрогенных осложнений.

Превалирование аллеля 3435C в группе больных ТРБА, вероятно, обеспечивает ускоренный эффлюкс ГКС, и в связи с этим снижение их противовоспалительного эффекта влечет за собой более тяжелое течение заболевания, необходимость назначения больших доз системных ГКС. Кроме того, гипоксемия, нередко встречающаяся у больных ТРБА, может вызывать индукцию экспрессии MDR1 и, следовательно, приводить к увеличению количества Pgp-170 на поверхности клеток [22]. И, наконец, Pgp-170 может инактивировать внутри клетки липофильные соединения путем защелачивания среды, а также на разном уровне ингибировать апоптоз, как это было показано у гематологических больных [23, 24]. У больных ТРБА была выявлена ассоциация низких значений ОФВ₁ с генотипами 16GlyGly и 27GluGlu и 27GlnGlu по гену ADRB2 (рис. 2).

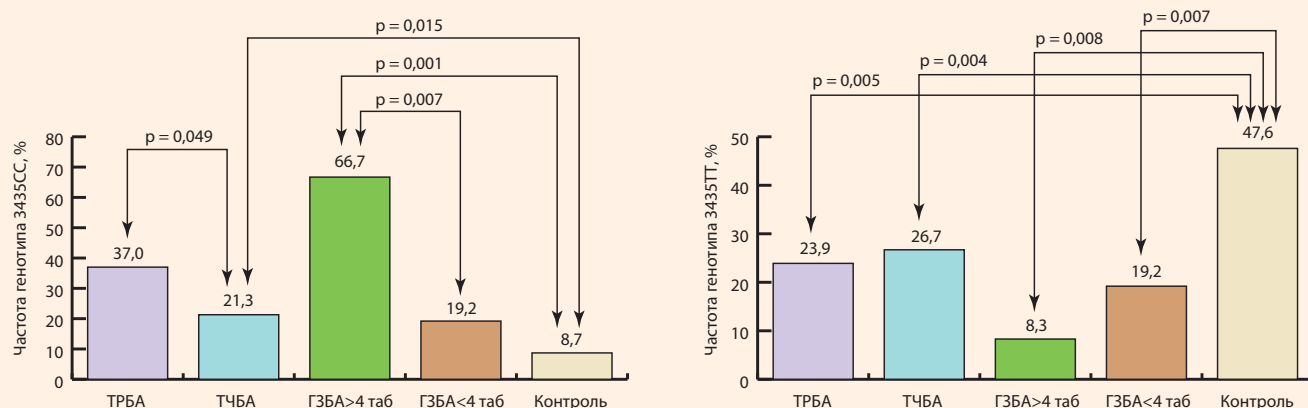
Важно отметить, что у больных ТРБА мужчин была выявлена корреляция вклада аллеля 16Arg с ОФВ₁: по мере увеличения вклада аллеля 16Arg (в ряду генотипов 16GlyGly – 16GlyArg – 16ArgArg) значение ОФВ₁ увеличивалось (Spearman $R = 0,657$; $p = 0,015$; $n = 13$). Кроме того, в подгруппе ТРБА величина удельной проводимости бронхов (S_{gaw}) у гетерозигот в 16-й позиции ($0,04 \pm 0,02$) и 27-й позиции ($0,03 \pm 0,01$) гена ADRB2 была меньше, чем в подгруппе ТЧБА ($0,07 \pm 0,02$ и $0,08 \pm 0,03$ соответственно) ($p < 0,050$). Эти данные свидетельствовали о генетической детерминированности бронхообструкции.

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 [OR (27GluGlu против 27GlnGln+27GlnGlu) = 3,35 (95%CI 1,16–9,66)]. Следует отметить, что носительство аллеля 27Glu гена ADRB2 повышало риск развития БА в 7,2 раза [OR (27GluGlu+27GlnGlu против 27GlnGln) = 7,20 (95%CI 1,19–43,48)]. Это еще больше укрепило позицию аллеля 27Glu гена ADRB2 как маркера, ассоциированного не только с тяжелым течением заболевания, но и с терапевтической резистентностью, вероятно, обусловленной нарушением функции $\beta 2$ -АР. В связи с этим вполне закономерным было обнаружение нами корреляции стероидозависимости с аллелем 27Glu гена ADRB2: по мере увеличения вклада аллеля 27Glu (в ряду генотипов 27GlnGln – 27GlnGlu – 27GluGlu) длительность внутривенной ГКТ увеличивалась (Spearman $R = 0,452$; $p = 0,006$; $n = 36$). Это указывает на увеличение потребности в системных ГКС при утяжелении заболевания вследствие терапевтической резистентности за счет снижения чувствительности к ГКС и развития вторичной эндогенной стероидной недостаточности.

Мы не обнаружили мутаций в пятом (T1808A) и девятом (G2317A, T2373G) экзонах гена NR3C1; следовательно, данные локусы не влияли на развитие терапевтической резистентности и первичной генетически детерминированной стероидорезистентности.

Носительство аллеля 130Gln гена IL13 повышало риск развития ТРБА по сравнению с группой контроля в 2 раза [OR (130GlnGln+130GlnArg против 130ArgArg) = 2,09 (95%CI 1,01–4,30)]. Аллель 130Gln гена IL13, ассоциированный с

Рисунок 1. Распределение вариантов С3435Т гена MDR1 у больных ТРБА и ТЧБА



гиперпродукцией IL13 [25], играет важную роль в персистенции воспаления и ассоциирован с гиперреактивностью бронхов и ремоделированием легких [26]. Вероятно, у больных БА варибельность цитокинового профиля вносит свой вклад в развитие терапевтической резистентности, определяет стратегию назначения высоких доз ГКС, в т. ч. в пероральной форме и, как следствие, индуцирует развитие эндогенной стероидной недостаточности. У пациентов с ТРБА уровень кортизола в крови был ассоциирован с полиморфизмом Arg130Gln гена IL13 ($p = 0,003$), причем наименьшее содержание кортизола в сыворотке крови наблюдалось у носителей генотипов 130ArgGln и 130GlnGln гена IL13 ($p = 0,004$). Мы обнаружили отрицательную корреляцию вклада аллеля 130Gln с содержанием кортизола в крови у больных ТРБА: по мере увеличения вклада аллеля 130Gln (в ряду генотипов 130ArgArg – 130ArgGln – 130GlnGln) содержание кортизола уменьшалось (Spearman $R = -0,441$; $p = 0,006$; $n = 37$). Кроме того, у больных ТРБА была выявлена ассоциация генотипов 130ArgGln и 130GlnGln гена IL13 с нейтрофилезом в периферической крови ($p = 0,039$). Возможно, белок, кодируемый аллелем 130Gln гена IL13, активирует синтез нейтрофилами матриксных металлопротеиназ, которые активно участвуют в регуляции местной воспалительной реакции, перестройке тканей [25] и ремоделировании легких и, таким образом, развитию трудноконтролируемого течения БА.

Таким образом, полученные данные позволили нам определить маркерные профили, ассоциированные с ТРБА и ТЧБА. Выявление генетических маркеров ТРБА и ТЧБА способствует разработке принципов индивидуального подбора терапии и прогнозированию ответа на действие лекарственных препаратов у больных трудноконтролируемой БА, что является основой персонализированной терапии.

Одним из важных молекулярных механизмов развития стероидрезистентности является дисбаланс изоформ ГР α и ГР β в сторону повышения последних, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга [27]. Для выяснения факторов, определяющих экспрессию изоформ ГР, был выполнен анализ уровня экспрессии ГР α и ГР β у 37 больных БА: 9 пациентов с ГЗБА, 14 больных БА легкого течения (ЛБА), 7 больных БА среднетяжелого течения (СБА) и 7 практически

здоровых лиц (группа контроля). У 5 больных ЛБА, которым впервые была назначена терапия ИГКС и внутривенными ГКС в период обострения, а также у 5 пациентов с СБА, которым к базовой терапии ИГКС были назначены внутривенные ГКС, образцы крови брали до начала и через 2 нед. лечения, пациентам с ГЗБА – однократно на фоне длительной терапии ИГКС и ТГКС. Все пациенты получали терапию β 2-агонистами.

У больных ГЗБА экспрессия ГР α была выше, чем у больных СБА до лечения внутривенными ГКС: [34,2 (15,0; 101,3)] единиц (ед.) и [1,3 (0,3; 14,1)] ед. соответственно ($p = 0,023$). У больных СБА уровень экспрессии ГР α коррелировал с длительностью терапии ИГКС (Spearman $R = 0,899$; $p = 0,006$; $n = 7$) и системными ГКС (Spearman $R = 0,894$; $p = 0,041$; $n = 5$). В то же время в группе больных СБА после лечения ГКС, вводимыми внутривенно, экспрессия ГР β была ниже, чем в группе контроля: [1,5 (1,3; 3,1)] ед. и [24,6 (6,2; 68,1)] ед. соответственно ($p = 0,042$). У больных СБА выявленная корреляция между уровнем экспрессии ГР β и содержанием нейтрофилов в периферической крови после лечения показала, что ГКС действуют на экспрессию ГР β , подавляя ее, но не действуют на нейтрофильное воспаление (Spearman $R = -0,900$; $p = 0,037$; $n = 5$). Наши результаты не согласуются с исследованием, согласно которому стероидозависимость при ГЗБА не ассоциирована с ир-регуляцией ГР β и экспрессия изоформ ГР не коррелирует с симптомами БА и дозой ГКС [28].

Нами впервые обнаружено, что в группе больных ЛБА до лечения ГКС носители различных генотипов, обусловленных мутацией С3435Т гена MDR1, продемонстрировали неодинаковый уровень экспрессии ГР β ($\chi^2 = 6,50$; $df = 2$; $p = 0,039$). Так, у носителей генотипа 3435CC ($n = 2$) уровень экспрессии ГР β составил [576,9 (40,0; 1113,7)] единиц (ед.), 3435CT ($n = 8$) – [42,1 (5,0; 407,8)] ед., 3435TT ($n = 4$) – [8,2 (2,0; 20,0)] ед. Полученные данные даже на таком небольшом количестве пациентов показали, что у больных ЛБА исходно, до лечения ИГКС, носительство генотипа 3435CC по гену MDR1 ассоциировано с повышенным уровнем экспрессии ГР β и в итоге со сниженной чувствительностью к терапии ГКС. При этом отмечена отрицательная корреляция между уровнем экспрессии CR β и аллелем 3435T: по мере увеличения вклада аллеля 3435T (в ряду генотипов 3435CC – 3435CT – 3435TT)

Рисунок 2. Ассоциация вариантов Gly16Arg и Gln27Glu гена ADRB2 с ОФВ₁ у больных ТРБА и ТЧБА

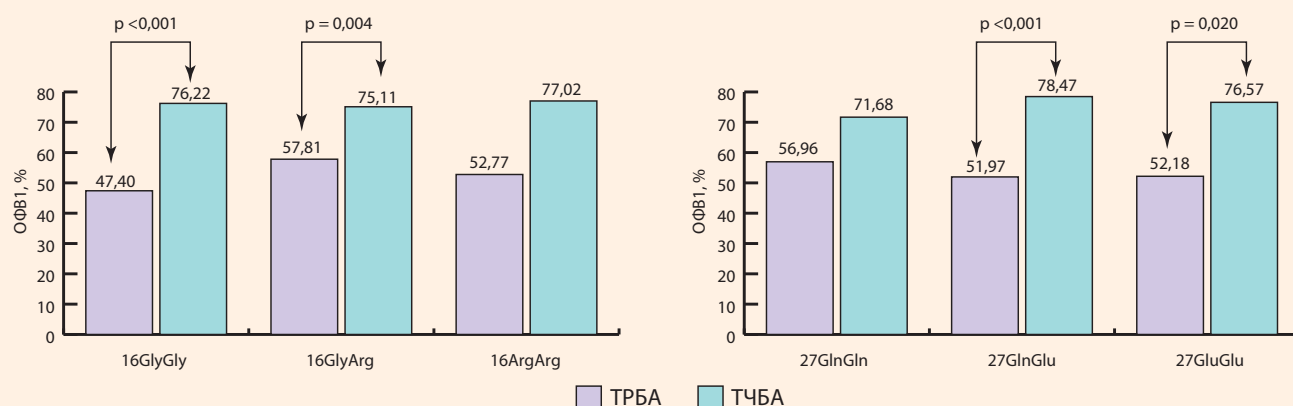
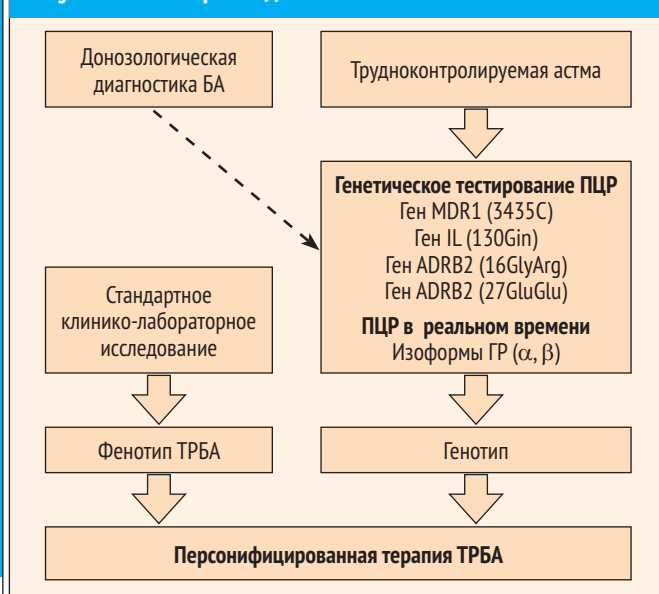


Рисунок 3. Алгоритм диагностики ТРБА



уровень экспрессии ГРβ снижался (Spearman $R = -0,558$; $p = 0,038$; $n = 14$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что пациенты с ТРБА – это лица преимущественно женского пола, с поздней манифестацией заболевания, с избыточной массой тела, с коморбидной патологией (ГЭРБ, ИБС), с перенесенной инфекцией нижних дыхательных путей (пневмонией) в анамнезе. Патологические изменения (системное нейтрофильное воспаление в сочетании с частично обратимой бронхообструкцией и рестриктивными изменениями) обуславливают развитие терапевтической резистентности и в итоге определяют плохой контроль над БА.

При совокупной оценке данных клинического и молекулярно-генетического обследования мы выявили, что наряду с факторами внешней среды носительство комбинаций вариантов генов лекарственных мишеней (изоформ ГР α/β , образующихся в результате альтернативного сплайсинга и кодируемых геном NR3C1; гена ADRB2; гена детоксикации – MDR1; генов IL4 и IL13) детерминирует развитие терапевтической резистентности у больных БА. Генетические детерминанты вносят значимый вклад в развитие БА; выявленные нами генетические маркеры позволяют, с одной стороны, идентифицировать патогенетические и клинические фенотипы, прогнозировать «группу высокого риска» развития тяжелого течения заболевания и осложнений; с другой стороны, позволяют подобрать терапию индивидуально, для конкретного больного. Нами впервые показано, что экспрессия мРНК изоформ ГР различается у больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания. Кроме того, соотношение изоформ ГР α и ГР β зависит от длительности и дозы терапии ГКС, и этот параметр может рассматриваться в качестве маркера стероидочувствительности и эффективности ГКТ.

Результаты исследований свидетельствуют о необходимости проведения комплексного обследования пациентов. Мы сформулировали алгоритм диагностики, включающий в себя молекулярно-генетическое исследование, для оценки терапевтической резистентности у больных БА (рис. 3).

Выявленные нами генетические маркеры позволяют прогнозировать развитие БА, а также индивидуализировать фармакотерапию у пациентов с БА.

Лечение больных тяжелой, рефрактерной к терапии бронхиальной астмой представляет серьезную проблему. Такие больные нуждаются в высоких дозах комбинированных препаратов (ингаляционные кортикостероиды + β_2 -агонисты длительного действия), таких как Серетид, Симбикорт, Фостер и др., а при их неэффективности возникает потребность в назначении системных глюкокортикоидов. Однако у части больных БА даже лечение системными глюкокортикоидами не позволяет осуществлять полный контроль над заболеванием. В последние годы все большее значение в таких случаях приобретает таргетная терапия, нацеленная на угнетение отдельных звеньев основного механизма патогенеза БА – воспаления. К такого рода препаратам относится омализумаб (Ксолар) – содержащий рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против иммуноглобулина Е. Механизм действия этого препарата обусловлен связыванием циркулирующих IgE независимо от их специфичности и, таким образом, снижения активности аллергического воспаления в бронхиальном дереве.

В последние годы все большую роль в лечении аутоиммунных заболеваний играет антицитокиновая терапия. Предпринимались попытки использования моноклональных антител к фактору некроза опухоли- α (ФНО- α) инфликсимаба, адалиумаба, а также ингибитора растворимого рецептора ФНО- α (этанерсепт) в лечении больных тяжелой, рефрактерной к терапии БА. Были получены положительные результаты проводимого лечения, однако весьма частое развитие осложнений (демиелинизирующие заболевания, активация туберкулезного процесса, аспергиллез и другие инфекции) не позволило рекомендовать эти препараты к широкому использованию.

К настоящему времени проведены большие многоцентровые плацебо-контролируемые исследования по использованию моноклональных антител к интерлейкину 5 (меполизумаб) [29] и интерлейкину 13 (лебрикизумаб) [30], трамокинумаб [31] у больных тяжелой неконтролируемой БА. Эти исследования показали высокую эффективность исследованных препаратов в отношении уменьшения числа обострений заболевания, улучшения показателей функции дыхания и качества жизни по сравнению с плацебо и безопасностью, сравнимую с использованием плацебо.

В заключение хотелось бы еще раз отметить, что ответ на лекарство определяется совокупностью генетических и внешних факторов и 70–80% изменчивости индивидуального ответа на терапию может быть обусловлено генетическими факторами.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.