Влияние полиморфизма A6986G гена CYP3A5

НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.К. ЗАСТРОЖИНА¹, С.В. ЗАЙЦЕВА², Е.А. ГРИШИНА³, К.А. РЫЖИКОВА³, О.О. ПАНФЕРОВА¹, С.Е. КАЛЕНОВ¹, О.И. СОБОЛЕВА¹, Д.А. СЫЧЕВ³, И.Н. ЗАХАРОВА³

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская государственная поликлиника №42

Департамента здравоохранения города Москвы»: 117463, Россия, г. Москва, ул. Голубинская, д. 23, корп. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Информация об авторах:

Застрожина Анастасия Константиновна – врач аллерголог-иммунолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская государственная поликлиника №42 Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: etc_@bk.ru

Зайцева Светлана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zcv16@mail.ru

Гришина Елена Анатольевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела молекулярно-биологических исследований научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rmaro@rmaro.ru

Рыжикова Кристина Анатольевна – младший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических исследований научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rmaro@rmaro.ru

Панферова Ольга Олеговна – главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская государственная поликлиника №42 Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: dgp42@zdrav.mos.ru

Каленов Сергей Евгеньевич – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская государственная поликлиника №42 Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: dgp42@zdrav.mos.ru

Соболева Ольга Ильинична – врач аллерголог-иммунолог Государственного бюджетного

учреждения здравоохранения города Москвы «Детская государственная поликлиника №42 Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: dgp42@zdrav.mos.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, проректор по развитию и инновациям, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zakharova-rmaro@yandex.ru

Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская государственная поликлиника №42 Департамента здравоохранения города Москвы»

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ранее проведенные фармакогенетические исследования демонстрируют значимое влияние полиморфизмов генов, кодирующих ферменты биотрансформации лекарственных средств, на эффективность и безопасность фармакотерапии, в том числе при бронхиальной астме (БА). В литературе имеются данные о влиянии полиморфизмов C>T *intron6* гена CYP3A4 и A6986G гена CYP3A5 на показатели эффективности ИГКС у детей с БА. Проведение дальнейших работ по изучению влияния фармакогенетических особенностей на эффективность и безопасность терапии является одним из направлений путей оптимизации терапии у детей с БА.

Цель исследования. С целью определения возможных путей оптимизации терапии БА был проведен анализ влияния полиморфизма A6986G гена CYP3A5 на эффективность терапии у детей с БА.

Материалы и методы. На базе трех городских поликлиник города Москвы было проведено исследование с участием 100 детей в возрасте 6–17 лет с установленным диагнозом «БА». В ходе работы проводилась динамическая оценка контроля симптомов бронхиальной астмы и объема терапии, необходимой для поддержания контроля заболевания. У всех пациентов было проведено генотипирование по полиморфному маркеру A6986G гена CYP3A5 методом ПЦР в реальном времени. Статистический анализ данных осуществлялся при помощи языка программирования для статистической обработки данных R.3.4.0.

Результаты. Было получено, что 8% детей с БА являлись гетерозиготами по полиморфному маркеру A6986G гена CYP3A5, 92% респондентов – гомозиготы с генотипом GG. У 6 из 8 гетерозигот объем терапии для поддержания контроля симптомов БА соответствовал третьей и четвертой ступени по критериям GINA. В группе среднетяжелой и тяжелой БА количество гетерозигот по полиморфному маркеру A6986G гена CYP3A5 было статистически выше в сравнении с группой детей с легкой БА ($p = 0,048$).

Выводы. Таким образом, мы выявили статистически значимую разницу в частоте встречаемости гетерозигот по полиморфному маркеру A6986G гена CYP3A5 между группами детей с легкой БА и пациентами среднетяжелой и тяжелой БА. Генотип AG и присутствие аллеля A (ген CYP3A5 (A6986G)) ассоциированы с более тяжелой степенью БА и потребностью в большем объеме противовоспалительной терапии БА, в больших дозах ИГКС, а также применения фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, противовоспалительная терапия, ингаляционные глюкокортикоиды, фармакогенетика, CYP3A5

Для цитирования: Застрожина А.К., Зайцева С.В., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Панферова О.О., Каленов С.Е., Соболева О.И., Сычев Д.А., Захарова И.Н. Влияние полиморфизма A6986G гена CYP3A5 на эффективность противовоспалительной терапии у детей с бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2019; 11: 146-151. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-146-151>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of CYP3A5*3 polymorphism

ON ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Anastasia K. ZASTROZHINA¹, Svetlana V. ZAITSEVA², Elena A. GRISHINA³, Kristina A. RYZHIKOVA³, Olga O. PANFEROVA¹, Sergei E. KALENOV¹, Olga I. SOBOLEVA¹, Dmitry A. SYCHEV³, Irina N. ZAKHAROVA³

¹ State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow Children's City Polyclinic No. 42 of the Department of Healthcare of the city of Moscow: 117463, Russia, Moscow, 23 Golubinskaya str., bldg. 2

² Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St., b. 1

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1

Author credentials:

Zastrozhina Anastasia Konstantinovna – Doctor of the State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Children's City Polyclinic No. 42 of the Department of Healthcare of Moscow; e-mail: etc_@bk.ru
Zaitseva Svetlana Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel: +7 (499) 268-84-46, e-mail: zcv16@mail.ru
Grishina Elena Anatolyevna – Cand. of Sci. (Bio.), Leading Researcher of Molecular Biological Research Unit, Scientific Research Centre, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: rmapo@rmapo.ru

Ryzhikova Kristina Anatolyevna – Junior Researcher of Molecular Biological Research Unit, Scientific Research Centre, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: rmapo@rmapo.ru
Panferova Olga Olegovna – Chief Physician, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow Children's City Polyclinic No. 42 of the Department of Healthcare of the city of Moscow; e-mail: dgp42@zdrav.mos.ru
Kalenov Sergei Yevgenievich – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Treatment, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow Children's City Polyclinic No. 42 of the Department of Healthcare of the city of Moscow; e-mail: dgp42@zdrav.mos.ru
Soboleva Olga Ilyinichna – Allergist-Immunologist, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow Children's City Polyclinic No. 42 of the Department of

Healthcare of the city of Moscow; e-mail: dgp42@zdrav.mos.ru

Sychov Dmitry Alexeyevich – Associate Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Prorector in Development and Innovation, Head of Chair for Clinical Pharmacology and Therapy Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com
Zakharova Irina Nikolaevna – Dr. of Sci (Med), Professor, Head of the Department of Pediatrics with the course of polyclinic pediatrics named after G.N. Speranskiy Federal State Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

ABSTRACT

Previous pharmacogenetic studies demonstrate significant genes' polymorphisms effect on the efficacy and safety of pharmacotherapy, including in bronchial asthma (BA). According to the literature, there are data on the effect of polymorphisms CYP3A4*22 and CYP3A5*3 on the efficacy of inhaled corticosteroids in children with BA. Further research on the effect of pharmacogenetic features on the efficacy and safety of drugs is one of the way to optimize asthma therapy in children.

Purpose. Identification of possible ways to optimize asthma therapy by the analysis of CYP3A5 (A6986G) gene polymorphism effect on the asthma therapy efficacy.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of three children's polyclinics of Moscow. 100 children aged 6–17 years with an established diagnosis of BA were included. Dynamic assessment of asthma control and the amount of therapy needed was carried out. All patients underwent genotyping for the A6986G polymorphism of CYP3A5 gene by real-time PCR. Statistical data analysis was carried out using a programming language for statistical data processing R.3.4.0.

Results. It was found that 8% of children with asthma were heterozygous for the A6986G polymorphism of the CYP3A5 gene, 92% of respondents were homozygous with the GG genotype. In 6 out of 8 heterozygotes, the amount of control therapy corresponded the third and fourth therapy stages according to GINA criteria. In the group of moderate and severe BA, the number of heterozygotes for the A6986G polymorphic marker of the CYP3A5 gene was statistically higher compared to the group of children with mild BA ($p = 0,048$).

Conclusion. Thus, we identified a statistically significant difference in the occurrence of heterozygotes for the A6986G polymorphism of the CYP3A5 gene between groups of children with mild asthma and patients with moderate and severe asthma. The AG genotype and the presence of the A allele (CYP3A5 gene (A6986G)) are associated with more severe BA and the need for more anti-inflammatory therapy.

Keywords: bronchial asthma, anti-inflammatory therapy, inhaled glucocorticoids, pharmacogenetics, CYP3A5

For citing: Zastrozhina A.K., Zaitseva S.V., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Panferova O.O., Kalenov S.E., Soboleva O.I., Sychev D.A., Zakharova I.N. Effect of CYP3A5*3 polymorphism on anti-inflammatory therapy in children with bronchial asthma. *Meditinsky Sovet*. 2019; 11: 146-151. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-146-151>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой в пульмонологии и аллергологии. По данным Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, в 2017 г. в России было зарегистрировано 262 793 детей с БА, или 1 028,6 случая БА на 100 000 детского населения до 14 лет [1]. Современные национальные и международные клинические рекомендации [2–5] определяют основные направления диагностики, наблюдения и лечения детей с БА.

Согласно программным документам [2–5], патогенетическая терапия, нацеленная на купирование воспаления в дыхательных путях, является основой фармакотерапии БА. Адекватный выбор противовоспалительной (*син.* контролирующая, базисная, поддерживающая) терапии обеспечивает контролируемость заболевания и повышает качество жизни пациентов.

К препаратам поддерживающей терапии БА относятся глюкокортикостероиды, преимущественно ингаляционные (ИГКС), антилейкотриеновые препараты (*син.* модификаторы лейкотриенов, АЛТП), длительно действующие бета-2 адреномиметики (ДДБА) и их фиксированные комбинации с ИГКС (ИГКС/ДДБА). Согласно данным доказательной медицины, наиболее эффективными препаратами контролирующей терапии являются ИГКС, применяемые в зависимости от контролируемости БА, ее фенотипа и возрастных особенностей пациента в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами [2–5].

По данным литературы, метаболизм ИГКС осуществляется при участии изоферментов цитохрома P450 (CYP) семейства 3A [6–8]. При этом в клетках печени метаболизм происходит в основном при участии изофермента CYP3A4, в клетках дыхательных путей – при участии изофермента CYP3A5. Считается, что CYP3A7 работает только в печени плода и к 6–12 месяцам жизни его активность снижается [9–12]. Изоферменты CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 кодируются соответствующими генами *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7*. Известно, что данные гены обладают полиморфизмами, что оказывает влияние на активность работы данных представителей системы цитохрома P450. Согласно ранее проведенным исследованиям было показано влияние полиморфизмов *C>T intron6* гена *CYP3A4* и *A6986G* гена *CYP3A5* на показатели эффективности ИГКС у детей с БА [13, 14].

Вопрос эффективности ИГКС в терапии БА в настоящее время остается предметом многих научных исследований [15–19]. Ранее проведенные фармакогенетические исследования демонстрируют значимое влияние полиморфизмов генов, кодирующих ферменты биотрансформации лекарственных средств, на эффективность и безопасность фармакотерапии [20, 21]. Изучение фармакогенетических механизмов может способствовать эффективности терапии, повышая уровень контроля заболевания и качество жизни пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью определения возможных путей оптимизации терапии БА был проведен анализ влияния полиморфизма *A6986G* гена *CYP3A5* на эффективность терапии у детей с БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе трех городских поликлиник города Москвы. В исследование приняли участие 100 детей с диагнозом «бронхиальная астма».

Критерии включения:

1. Установленный в соответствии с критериями GINA (2018) диагноз «бронхиальная астма».
2. Возраст 6–17 лет.
3. Рекомендованная базисная терапия ИГКС или их фиксированных комбинаций с ДДБА.

Критерии исключения:

1. Возраст до 6 лет или старше 18 лет.
2. Совместное назначение с ИГКС других лекарственных средств, способных повлиять на метаболизм изоферментов цитохрома P450.

Все дети находились под динамическим наблюдением аллерголога. В ходе работы проводилась динамическая оценка контроля симптомов бронхиальной астмы и объема терапии, необходимой для поддержания контроля заболевания. У всех пациентов было проведено генотипирование по полиморфному маркеру *A6986G* гена *CYP3A5*.

Оценка контроля бронхиальной астмы проводилась в соответствии с критериями GINA, а также посредством адаптированных опросников по контролю над заболеванием. К ним относятся опросники ACQ, рекомендованные к использованию у детей с бронхиальной астмой старше 6 лет и у взрослых [22], тест АСТ, используемый у детей старше 12 лет и у взрослых [23], тест С-АСТ по контролю над астмой для детей от 4 до 11 лет [24].

Для генотипирования использовали буккальный эпителий, собранный у всех пациентов при помощи цитощеток (Changzhou Chuangjia Medical Appliance Co., Ltd, Китай). Для определения однонуклеотидного генетического полиморфизма *A6986G* гена *CYP3A5* использовался метод ПЦР в реальном времени на ДНК-амплификаторах «Dtlite» компании «ДНК-Технология» (Россия) и «CFX96 Touch Real Time System» с ПО CFX Manager компании BioRad (США) и наборы «SNP-Скрин» ЗАО «Синтол» (Россия). Определение генетических полиморфизмов проводилось в несколько этапов: выделение геномной ДНК из буккального эпителия; проведение аллель-специфичной ПЦР; анализ и интерпретация результатов.

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи языка программирования для статистической обработки данных R.3.4.0. При выборе способа анализировалась нормальность распределения выборок (W-теста Шапиро – Уилка). Сравнение двух выборок осуществлялось с учетом однородности дисперсий (F-теста Фишера). Статистически значимым результат считался при *p*-value менее 0,05 (статистическая мощность более 80%). При

сравнении двух независимых переменных непрерывного (подчиняющихся закону нормального распределения) применялся t-тест Стьюдента. При неравенстве дисперсий использовалась поправка Уэлча. При сравнении двух независимых переменных непрерывного (не подчиняющихся закону нормального распределения) применялся U-тест Уилкоксона – Манна – Уитни. Двухсторонний тест Фишера использовался для анализа двух качественных независимых переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 100 детей в возрасте от 6 до 17 лет с установленным диагнозом «бронхиальная астма». Всем пациентам на момент исследования была рекомендована базисная терапия ИГКС или их комбинация с ДДБА. У 6 человек диагноз «БА» был выставлен впервые.

По возрастному критерию 44% (44) детей были в возрасте 6–11 лет, 56% (56) – 12–17 лет. По гендерному показателю мальчиков было 71% (71), что почти в два раза больше, чем девочек, – 29% (29).

Все 100 детей находились под динамическим наблюдением аллерголога. Для пациентов проводились образовательные мероприятия, где рассказывалось о механизмах развития БА, основных принципах лечения, о важности соблюдения врачебных рекомендаций, правильной технике ингаляций.

В процессе наблюдения проводилась динамическая оценка контроля симптомов заболевания и коррекция объема терапии. Стоит отметить, что у 6 (6%) детей БА осталась неконтролируемой даже на фоне терапии высокими дозами ИГКС/ДДБА.

Мы проанализировали объем терапии, необходимый всем пациентам для поддержания контроля симптомов БА (табл. 1).

● **Таблица 1.** Объем базисной терапии у пациентов с БА
● **Table 1.** Baseline therapy coverage in patients with BA

Объем базисной терапии	Степень терапии БА согласно рекомендациям	Всего n = 100
Низкие дозы ИГКС	вторая	63 (63%)
Средние дозы ИГКС	третья	15 (15%)
Низкие дозы ИГКС/ДДБА		5 (5%)
Средние дозы ИГКС/ДДБА	четвертая	5 (5%)
Высокие дозы ИГКС/ДДБА		12 (12%)

В зависимости от объема контролирующей терапии все пациенты были распределены на группы с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА. Легкая степень БА была диагностирована у пациентов второй степени терапии, среднетяжелая – у пациентов, получающих объем терапии третьей степени, тяжелая БА установлена у детей, объем терапии которых соответствовал четвертой степени.

Таким образом, легкое течение БА было установлено у 63% (63) детей, среднетяжелое течение имели 20% (20) детей, тяжелое – 17% (17) детей. Средняя длительность заболевания составила при легком течении $3,87 \pm 2,48$ года, при среднетяжелом – $3,67 \pm 1,96$ года, при тяжелом течении – $2,24 \pm 1,82$ года. При проведении статистического анализа было показано, что у детей со среднетяжелым течением БА дебют симптомов заболевания отмечался достоверно раньше ($p < 0,05$).

Мы провели клиническую характеристику всех исследуемых детей с учетом степени тяжести заболевания. В ходе работы проводился анализ клинко-анамнестических данных, анализ генеалогического дерева с целью выявления отягощенной по аллергии наследственности. Учитывались заболевания в семье круглогодичным аллергическим риноконъюнктивитом, поллинозом, бронхиальной астмой. С целью выявления специфически значимых аллергенов проводилось исследование специфических иммуноглобулинов Е и кожного тестирования. С целью определения функциональных показателей дыхания и выявления обратимости обструкции было проведено исследование функции внешнего дыхания.

По нашим данным, у 10% (10) детей присутствовали жалобы на приступы затрудненного дыхания, кашля, возникающие только на неспецифические раздражители. У 90% (90) детей была выявлена клинически специфически значимая сенсibilизация.

В ходе нашего исследования отягощенная по аллергическим заболеваниям наследственность была отмечена у 87% (87) детей. В 30% (30) случаев из них аллергические заболевания отмечались одновременно по линии матери и по линии отца. У 13% (13) детей данных за аллергическую патологию в семье выявлено не было. В контрольной группе детей, не имеющих аллергические заболевания, только в 33,33% (10) случаев имела место отягощенная по аллергическим заболеваниям наследственность, причем у 5 из 10 детей отягощенность была по линии отца.

Для выявления специфически значимых аллергенов мы использовали методы *in vivo* (кожное тестирование с аллергенами) и *in vitro* (определение титра специфических IgE). 90% детей имели специфически значимую сенсibilизацию. В 57% случаев отмечалась полисенсibilизация. Причем в группе с тяжелым течением полисенсibilизация была отмечена у 13 из 17 детей. У 10% (10) детей не было выявлено специфически значимых аллергенов.

У всех детей с бронхиальной астмой было проведено исследование функции внешнего дыхания, а также проведена проба с бронхолитиком, подтверждающая обратимую обструкцию.

При анализе данных клинического анализа крови и уровня общего IgE у детей с БА было выявлено, что у 57% (57) детей имела место тенденция к повышению содержания эозинофилов (5% и более). У 9% (9) человек отмечалась высокая эозинофилия периферической крови, превышающая 10%. Из них 4 человека с тяжелой, 3 человека со среднетяжелой и 2 человека с легкой степенью

БА. В группе с тяжелым течением БА среднее количество эозинофилов составило $7,58 \pm 5,19\%$ ($315,8 \pm 439,41$ в 1 мкл), причем 4 из 17 детей имели высокую эозинофилию более 10%. У детей с легким и среднетяжелым течением БА средние показатели эозинофилии составили $5,14 \pm 3,3\%$ ($394,82 \pm 236,17$ в 1 мкл) и $5,7 \pm 4,51\%$ ($575,77 \pm 451,25$ в 1 мкл) соответственно. В контрольной группе детей, не имеющих аллергических заболеваний, тенденция к эозинофилии периферической крови (5% и более) была отмечена у 43,33% (13) человек. При этом высокой эозинофилии не было ни у кого. Средние показатели эозинофилов в контрольной группе составили $4,13 \pm 2,03\%$ ($327,09 \pm 184,11$ в 1 мкл).

Среди отобранных детей с БА исследование общего IgE проводилось у 54% (54) человек. Мы установили, что уровень общего IgE превышал возрастные нормативные значения у 68,52% (37) больных. Среднее значение IgE в группе с легким течением БА составило $487,36 \pm 598,37$ МЕ/мл, среднетяжелого течения – $540,54 \pm 673,99$ МЕ/мл, тяжелого течения $315,81 \pm 547,36$ МЕ/мл. У 4 детей отмечалось значительное повышение общего IgE (более 2000 МЕ/мл). Из них 1 ребенок с легким течением БА, 2 детей со среднетяжелым и 1 с тяжелым течением БА. В контрольной группе превышение возрастных норм общего IgE было отмечено у 10% (3) человек. Средние значения IgE в контрольной группе составили $34,57 \pm 71,72$ МЕ/мл.

В результате анализа результатов генеалогического анамнеза, аллергологического статуса пациентов, лабораторных показателей с определением эозинофилов, исследования общего иммуноглобулина Е статистически значимой разницы между группами с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА выявлено не было.

Согласно ранее проведенным исследованиям в метаболизме ИГКС принимают участие изофермент цитохрома P450 CYP3A5 [6]. Ген, отвечающий за работу данного фермента, обладает полиморфизмом. Мы провели генотипирование всех 100 детей. Изучался полиморфизм A6986G гена CYP3A5.

Частота распределения генотипов по полиморфному маркеру A6986G гена CYP3A5*3 представлена в таблице 2.

Согласно полученным данным, из 100 человек 8 (8%) детей были гетерозиготами и обладали генотипом AG, остальные респонденты были гомозиготами по аллелю G. Среди гетерозигот AG двое детей были с легкой БА и получали низкие дозы ИГКС, в трех случаях была диагно-

стирована среднетяжелая БА, и среди этих детей двое получали средние дозы ИГКС и один – низкие дозы ИГКС/ДДБА. У трех гетерозигот имела место тяжелая БА. Они получали средние и высокие дозы ИГКС/ДДБА. Таким образом, у 6 из 8 гетерозигот объем терапии для поддержания контроля симптомов БА соответствовал третьей и четвертой ступени по критериям GINA.

При статистической обработке результатов было получено, что в группе среднетяжелой и тяжелой БА количество гетерозигот было статистически выше в сравнении с группой детей с легкой БА ($p = 0,048$).

Учитывая, что степень тяжести диагностируется в зависимости от объема контролирующей терапии, можно сделать вывод, что генотип AG и присутствие аллеля A (ген CYP3A5 (A6986G)) ассоциировано с потребностью в большем объеме базисной фармакотерапии БА, в больших дозах ИГКС, а также дополнительном применении фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА.

ВЫВОДЫ

1. 8% детей с БА были гетерозиготами по полиморфному маркеру CYP3A5 (A6986G), 92% респондентов являлись гомозиготами и обладали генотипом GG.
2. У 6 из 8 гетерозигот объем терапии для поддержания контроля симптомов БА соответствовал третьей и четвертой ступени по критериям GINA.
3. В группе среднетяжелой и тяжелой БА количество гетерозигот было статистически выше в сравнении с группой детей с легкой БА ($p = 0,048$).
4. Генотип AG и присутствие аллеля A (ген CYP3A5 (A6986G)) ассоциированы с потребностью в большем объеме фармакотерапии БА, в больших дозах ИГКС, а также применением фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА.

В нашем исследовании было получено, что гетерозиготы по полиморфному маркеру CYP3A5 (A6986G) статистически чаще встречали в группе детей со среднетяжелой и тяжелой БА. Учитывая, что степень тяжести была определена в зависимости от объема базисной терапии, необходимой для достижения контроля заболевания, можно сделать вывод, что присутствие аллеля A ассоциировано с потребностью больших доз ИГКС и дополнительного использования ДДБА.

Известно, что большинство представителей европеоидной расы являются гомозиготами по аллелю G (CYP3A5 (A6986G)) [25]. Данный аллель отвечает за снижение активности изофермента 3A5 цитохрома P450, и у носителей генотипа GG этот фермент не активен [26, 27].

Основной метаболизм ИГКС происходит при участии изоферментов CYP3A4 и CYP3A5 [6]. Основная экспрессия CYP3A4 происходит в печени, при этом в легочной ткани его активность менее значима. В клетках дыхательных путей метаболизм ИГКС происходит в основном при участии CYP3A5. Так как большинство представителей европеоидной расы являются носителями генотипа GG гена CYP3A5 (A6986G), то они экспрессируют неактивную форму соответствующего изофермента в печени и легочной ткани. Возможно, что снижение работы CYP3A5 про-

● **Таблица 2.** Частота встречаемости полиморфизма CYP3A5 (A6986G) в группах с легкой, среднетяжелой и тяжелой БА

● **Table 2.** CYP3A5 (A6986G) polymorphism frequency in groups with mild, moderate and severe BA

CYP3A5*3 (A6986G)	Легкая N = 63	Среднетяжелая N = 20	Тяжелая N = 17	Итого N = 100
AA	-	-	-	-
AG	2 (3,17%)	3 из 20	3 из 17*	8 (8%)
GG	61 (96,83%)	17 из 20	14 из 17	92 (92%)

* Статистическая значимость ($p < 0,05$).

лонгирует присутствие активной формы некоторых ИГКС, при этом увеличивая их противовоспалительный эффект.

Аллель А (ген CYP3A5 (A6986G)) отвечает за экспрессию активной формы изофермента. Таким образом, возможно, что у гетерозигот по полиморфному маркеру гена CYP3A5 (A6986G) может происходить ускоренная инактивация активной формы ИГКС, что приводит к снижению их противовоспалительного эффекта и потребности в увеличении дозы, а также использования дополнительных лекарственных средств. Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

ОБСУЖДЕНИЯ

Таким образом, мы выявили статистически значимое присутствие гетерозигот по полиморфному маркеру A6986G гена CYP3A5 в группах детей со среднетяжелой и тяжелой БА. Данные результаты подтверждают необходимость проведения дальнейших фармакогенетических исследований в изучении механизмов эффективности лекарственных средств противовоспалительной терапии БА.

Поступила/Received 11.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубева Н.А. Статистические материалы. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году. Ч. VI. 2018, 144 с. Доступен по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>. [Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubeva N.A. Statistical data. Overall incidence in child population of Russia (aged 0–14 years old) in 2017. Part VI. 2018, p.144 Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>.] (In Russ).
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. [National program «Bronchial asthma in children. Therapeutic strategies and preventive measures». 5th edition, revised and enlarged. M.: Layout original, 2017.] (In Russ).
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update).
4. Федеральные клинические рекомендации по лечению atopической бронхиальной астмы, 2015. [Federal clinical guideline for the treatment of atopic asthma, 2015.] (In Russ).
5. Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма у детей». 2017. [Federal clinical guideline for the treatment of bronchial asthma in children. 2017.] (In Russ).
6. Murai T., Reilly C.A., Ward R.M., Yost G.S. The inhaled glucocorticoid fluticasone propionate efficiently inactivates cytochrome P450 3A5, a predominant lung P450 enzyme. *Chem Res Toxicol.* 2010;23:1356–1364.
7. Price A.C., Sisson J.R., Pereira A., Dallow N., Daley-Yates P.T. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in men. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001;51:400–409.
8. Застрожина А.К., Сычев Д.А. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы. *Клин фармакол тер.* 2018;27(4):64–68. doi 10.32756/0869-5490-2018-5-64-68. [Zastrozhina A.K., Sychev D.A. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids in bronchial asthma treatment. *Klin. Pharmacol. Ter.* 2018;27(4):64–68. doi 10.32756/0869-5490-2018-5-64-68.] (In Russ)
9. Leeder J.S., Gaedigk R., Marcucci K.A., Gaedigk A., Vyhldal C.A., Schindel B.P., et al. Variability of CYP3A7 expression in human fetal liver. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;314:626–635.
10. Koch I., Weil R., Wolbold R., Brockmoller J., Hustert E., Burk O., et al. Interindividual variability and tissue specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1108–1114.
11. Leclerc J., Tournel G., Courcot-Ngoubo Nguangue E., Pottier N., Lafitte J.J., Jaillard S., et al. Profiling gene expression of whole cytochrome P450 superfamily in human bronchial and peripheral lung tissues: Differential expression in non-small cell lung cancers. *Biochimie.* 2010;92:292–306.
12. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учеб. пособие. Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с. [Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatiev I.V., Kukes V.G. Clinical pharmacogenetics: a study guide. Under the editorship of V.G. Kukes, N.P. Bochkov. M.: GEOTAR-Media, 2007. p. 248.] (In Russ).
13. Stockmann C., Fassl B., Gaedigk R., Nkoy F., Uchida D.A., Monson S., et al. Fluticasone propionate pharmacogenetics: CYP3A4*22 polymorphism and pediatric asthma control. *J Pediatr.* 2013;162:1222–7, 1227.e1–2.
14. Stockmann C., Reilly C.A., Fassl B., Gaedigk R., Nkoy F., Stone B., et al. Effect of CYP3A5*3 on asthma control among children treated with inhaled beclomethasone. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Aug;136(2):505–7.
15. Кораблева А.А. Оптимизация фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на основании фармакоэпидемиологических и лабораторно-клинических исследований [Текст]: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25, 14.00.09. А.А. Кораблева; науч. рук.: Л.Е. Зиганшина, О.И. Пикуза; ГОУ ДПО Казан. гос. мед. акад., ГОУ ВПО Казан. гос. мед. ун-т. Казань, 2004. 18 с.: ил. Библиогр.: с. 17–18. [Korablyova A.A. Optimization of bronchial asthma pharmacotherapy in children on the grounds of pharmacoepidemiological and laboratory clinic-based studies [Text]: extended abstract of Cand. of Sci. (Med.) Dissertation: 14.00.25, 14.00.09. A.A. Korablyova, academic adviser: L.E. Ziganshina, O.I. Pikusa; State Educational Institution of Further Professional Education «Kazan State Medical Academy», State Educational Institution of Higher Professional Education «Kazan State Medical University». Kazan, 2004. 18 p.: illustrated Bibliography: p. 17–18.] (In Russ).
16. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной терапии бронхиальной астмы у взрослых и подростков в Москве в 2003 г. *Consilium Medicum.* 2004;04:248–254. [Tsoy A.N., Arkhipov V.V. Pharmacoepidemiological research into bronchial asthma outpatient therapy in adults and adolescent patients in Moscow, 2003. *Consilium Medicum.* 2004;04:248–254.] (In Russ).
17. Застрожина А.К., Сычев Д.А., Зайцева С.Б., Архипов В.В., Панферова О.О., Каленов С.Е., и др. Фармакоэпидемиологический анализ у детей с бронхиальной астмой в амбулаторно-поликлинической практике: ретроспективное исследование. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*. 2018;04:72–82. [Zastrozhina A.K., Sychev D.A., Zaitseva S.V., Arkhipov V.V., Panferova O.O., Kalyonov S.E., et al. Pharmacoepidemiological research in children with bronchial asthma in outpatient-polyclinic practice: retrospective study. *Consilium Medicum. Pediatr. (Pril.)*. 2018;04:72–82.] (In Russ)
18. Ильенкова Н.А., Черепанова И.В., Вохмина Т.А. Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(6):565–570. [Ilenkova N.A., Cherepanova I.V., Vokhmina T.A. Adherence problems in children with asthma. *Pediatricheskaya Farmakologiya.* 2016;13(6):565–570.] (In Russ).
19. Ненасева Н.М. Контроль бронхиальной астмы у подростков. Педиатрическая фармакология. 2008;5(3):98–103. [Nenasheva N.M. Bronchial asthma control in adolescent patients. *Pediatricheskaya Farmakologiya.* 2008;5(3):98–103.] (In Russ).
20. Баранов В.С., Хавинсон В.Х. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт. Ред. Хавинсон В.Х. СПб.: Фолиант, 2001. 48 с. [Baranov V.S., Khavinson V.Kh. Identification of genetic disposition to certain multifactorial conditions. *Genetical Data Sheet*. Eds. Khavinson V.Kh. St. Petersburg: Foliant, 2001. p. 48.] (In Russ).
21. Носиков В.В., Минушкина Л.О., Игнатьев И.В. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии и др. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005;4(4) (прил.):241. [Nosikov V.V., Minushkina L.O., Ignatiev I.V. Genetic disposition to arterial hypertension, etc. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2005;4(4) (pril.):241.] (In Russ).
22. Juniper E.F., Gruffydd-Jones K., Ward S., Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J.* 2010;36:1410–6.
23. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M., et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59–65.
24. Liu A.H., Zeiger R., Sorkness C., et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:817–25.
25. Quaranta S., Chevalier D., Allorfe D., Lo-Guidice J.M., Migot-Nabias F., Kenani A., et al. Ethnic differences in the distribution of CYP3A5 gene polymorphisms. *Xenobiotica.* 2006;36:1191–200.
26. Lee S.J., Goldstein J.A. Functionally defective or altered CYP3A4 and CYP3A5 single nucleotide polymorphisms and their detection with genotyping tests. *Pharmacogenomics.* 2005 Jun;6(4):357–371. DOI: 10.1517/14622416.6.4.357.
27. Kuehl P., Zhang J., Lin Y., Lamba J., Assem M., Schurtz J., et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet.* 2001;27:383–91.