



Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Красноярский  
государственный медицинский университет имени  
профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации



Кафедра внутренних болезней №1

**Разводовская А.В., Черкашина И.И., Никулина С.Ю.**

# ***Клинико-генетические основы формирования бронхиальной астмы***

Методические рекомендации  
для последипломного образования врачей

Красноярск  
2015

УДК 616.248-039.1:575(07)

ББК 54.122

Р 17

Разводовская, А. В. **Клинико-генетические основы формирования бронхиальной астмы** : метод. рекомендации для последиплом. образования врачей / А. В. Разводовская, И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2015. – 35 с.

**Авторы:** асп. Разводовская А.В.,  
д.м.н., проф. Черкашина И.И.,  
д.м.н., проф. Никулина С.Ю.

В рекомендациях освещены вопросы наследственной предрасположенности при бронхиальной астме, представлены результаты собственных молекулярно-генетических исследований при данном заболевании, среди больных бронхиальной астмой, проживающих на территории г. Красноярска. Методические рекомендации предназначены для последипломного образования врачей (пульмонологов, участковых терапевтов, генетиков).

**Рецензенты:** Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор Харьков Е.И.

Профессор кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., Шестовицкий В.А.

Рекомендовано ЦКМС КрасГМУ (Протокол № 1 от 29.09. 2015 года).

КрасГМУ  
2015

## Содержание

Введение .....	4
Дизайн исследования .....	6
Результаты собственных исследований.....	10
Практическое применение полученных результатов проведенного исследования.....	26
Практические рекомендации.....	26
Тестовые задания с эталонами ответов.....	27
Ситуационные задачи с эталонами ответов .....	29
Список литературы.....	31
Список сокращений.....	34

## Введение

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является одним из наиболее часто-встречаемых бронхолегочных заболеваний, при котором заболеваемость и смертность продолжают расти [Демко И.В., 2012; Bartolomei-Diaz J. A., 2011]. Эпидемиологические исследования последних лет подтверждают высокую распространенность БА, которая варьирует в среднем от 5 до 10% [Ненашева Н.М., 2011; Faiz A., 2012]. Эти факты определяют пристальное внимание исследователей к проблеме профилактики БА, установления значимости различных факторов в развитии этого заболевания [Федосеев Г.Б., 2012].

Наряду с общепризнанными факторами риска БА, такими, как воздействие различных аллергенов, курения и профессиональных вредностей, продолжается поиск новых причин, способствующих возникновению заболевания [Bunyavanich S., 2015]. В последние годы активно обсуждается проблема генетической предрасположенности к развитию БА. В результате многочисленных исследований было выяснено, что предполагаемый общий генетический вклад в развитие БА составляет 50-60% [Holloway J. W., 2010; Duru S., 2014; Mathias R. A., 2014].

Современные данные о патогенетических механизмах БА рассматривают полиморфизмы генов, контролирующих иммунное распознавание и иммунорегуляцию, кодирующих медиаторы воспаления, различные белки и процессы, связанные с ремоделированием дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивностью и др., в качестве внутренних факторов риска.

Количество изученных генетических предикторов постоянно возрастает [Смирнова А.Ю. и соавт., 2014; Bouzigon E. et al, 2015], что дает право говорить о генетическом полиморфизме БА. Тем не менее, до полного понимания генетических основ БА достаточно далеко. Остается неясным, какие гены и их сочетание способствуют развитию БА, в том числе в различных этнических группах [Чучалин А. Г., 2011].

В настоящее время внимание исследователей обращено на ассоциацию БА с однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) генов: *rs1804470* трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGF-β1*), *rs231775* цитотоксического Т-лимфоцит - связанного иммуноглобулина 4 (*CTLA4*), *rs4129267* рецептора интерлейкина 6 (*IL6R*), *rs1051730* никотинового рецептора 3 (*CHRNA3*). Полиморфизмы этих генов воспроизведены на популяции жителей Азии [Che Z. et al, 2014; Hawkins G. A. et al, 2012; Nie W. et al, 2012; Wilk J. B. et al, 2012]. Литературные данные об ассоциации БА с такими генами, как: *rs1828591* белкового гена регуляции тканей (*HNIP*), *rs1799895* гена внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*) полностью отсутствуют.

Таким образом, представляется актуальным изучение влияния полиморфизмов генов *TGF-β1*, *CTLA4*, *HNIP*, *IL6R*, *CHRNA3*, *SOD3* на развитие БА, что позволит проводить раннюю диагностику, даст возможность формировать группы риска развития БА, оптимизировать первичную профилактику, а в дальнейшем, возможно, и терапию данного заболевания.

## Дизайн исследования

Нами было проведено генетическое исследование с целью выявления клинико-генетических предикторов развития БА.

В исследование были включены больные БА в возрасте от 16 до 70 лет. Всеми больными подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования №36/2011 от 22.12.2011г. был одобрен Этическими комитетом КрасГМУ. Больные БА обследованы в период 2011 - 2012 гг. на базе МБУЗ Городская поликлиника №6.

### *Критерии включения в основную группу:*

1. Наличие подтвержденного диагноза БА;
2. Больные БА европеоидного происхождения, проживающие в г. Красноярске;
3. Способность больных выполнять необходимые процедуры;
4. Согласие больных на исследование.

### *Критерии исключения:*

1. Больные с неуточненным диагнозом БА;
2. Больные БА с другими хроническими и острыми заболеваниями легких (ХОБЛ, рак легких, туберкулез, пневмония, ТЭЛА и др.);
3. Больные БА с тяжелой сопутствующей и сочетанной патологией (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность и др.);
4. Больные, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при определении ФВД.

С учетом критериев включения и исключения, было проведено обследование 100 человек с БА, которые составили основную группу исследования. Верификация диагноза БА, степень тяжести заболевания, фенотип БА, оценка уровня контроля устанавливались в соответствии с Федеральными стандартами и Международными согласительными документами [GINA, 2011]. Все больные БА были подразделены на 2 подгруппы: 1-ю подгруппу составили больные аллергической БА в

количестве 68 чел. (68,0%); 2-ю подгруппу - больные неаллергической БА в количестве 32 чел. (32,0%). Среди больных, включенных в исследование, медиана возраста для мужчин составила 37,0 [21,5;54,5] лет, а для женщин - 51,0 [41,0;59,0] год. Мужчин с аллергической БА было 17 (25,0%±5,3) человек, с неаллергической БА 8 (25,0%±7,7) человек, женщин с аллергической БА - 51 (75,0%±5,3) человек и с неаллергической БА - 24 (75,0%±7,7) человека.

При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных БА, в качестве контроля использовали популяционную выборку относительно здоровых лиц без бронхолегочной патологии жителей Октябрьского района г. Новосибирска, n = 645, медиана возраста – 51,00 лет [30,01; 60,00], обследованных в рамках международных проектов MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CARDiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Основные скрининговые обследования по данным проектам проводились следующими методами: выявление сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, измерение ФВД, регистрация ЭКГ в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду. Программа обследования включала в себя оценку состояния здоровья, выявление хронических заболеваний, их факторов риска. Данные генотипирования предоставил ФГБНУ «НИИТПМ» (г. Новосибирск) в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008 г.

В группе контроля в возрасте до 35 лет преобладали женщины (51,1%). В возрасте 36 лет и старше преобладали мужчины (41,3% и 48,3% соответственно).

Всем обследуемым с БА проводились следующие обследования: клинический осмотр, электрокардиография, флюорография, общий анализ крови, общий анализ мочи, аллергологическое исследование

(осуществлялось на базе ККБ г. Красноярска и на базе СКЦ ФМБА России г. Красноярска), спирография с пробой (для определения обратимости бронхиальной обструкции), тест для контроля бронхиальной астмы (АСQ-5) и молекулярно-генетическое исследование.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в ФГБНУ "НИИТПМ" г. Новосибирска. Всем больным после венепункции кубитальной вены производился забор 10,0 мл венозной крови в одноразовые стерильные вакуумные пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) (BD Vacutainer®). Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из лейкоцитов крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [Мерков А.М., 1974; Смит К. и соавт., 1990].

При статистической обработке материала применяли стандартный алгоритм статистических процедур, при этом методы статистической обработки использовались в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения [Афифи А., 1982].

Для определения характера распределения количественных показателей применялся критерий Шапиро-Уилкса. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлялась в виде медианы и квартилей. Для определения значимости различий при множественных сравнениях использовали критерий Крускала-Уоллиса, для парных сравнений – критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении показателей описательная статистика представлена в виде средней арифметической и среднеквадратического отклонения. Статистическая значимость различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия) [Шабалин В.Н., 1994]. Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли [Флейс Дж., 1989]. Расчет ошибок для 0% производился по методике А.М. Меркова [Мерков А.М., 1974]. При сравнении качественных показателей с целью оценки статистической значимости различий между группами использовали метод



хи-квадрат ( $\chi^2$ ), с поправкой на непрерывность. При ожидаемых значениях признака 5 и менее в таблицах «2×2» использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Сила связи между изученными признаками определялась при помощи коэффициента корреляции Пирсона и при непараметрическом распределении – коэффициента корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи между признаками оценивалась по коэффициенту  $r$ . Сила корреляции оценивалась как статистически значимая при  $p < 0,05$ . Статистическая значимость коэффициента корреляции устанавливалась по величине средней ошибки ( $m_r$ ) вычислялась по формуле:

$$m_r = \frac{1 - r^2}{\sqrt{n}}$$

где  $n$  – число наблюдений,  $r$  - коэффициент корреляции.

Если отношение коэффициента корреляции ( $r$ ) к его средней ошибке ( $m_r$ ) составляло 3 и более, коэффициент корреляции считали статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

Подсчитывали отношение шансов (ОШ - odd ratio) для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле  $ОШ = (a \times d) / (b \times c)$ , где  $a$  - частота аллеля (генотипа) в выборке больных,  $b$  - частота аллеля (генотипа) в контрольной группе,  $c$  – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных,  $d$  – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (Confidence interval CI). ОШ считали статистически значимым, если в его доверительный интервал не попадала единица.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ «Excel 2010», «Statistica for Windows 7.0» и «SPSS», версии 19.0 [Боровиков в.П., 2001; Поллард Д., 1982].

Данная работа была проведена в рамках комплексной научной темы ГБОУ ВПО КрасГМУ: «Клинико-генетические аспекты мультифакториальных заболеваний», номер гос. регистрации – 01200807479.

### **Результаты собственных исследований**

В исследование было включено 100 человек БА, европеоидного происхождения, которые были разделены на две подгруппы: 1-ю подгруппу составили 68 больных аллергической БА, 2-ю подгруппу - 32 больных неаллергической БА.

Среди обследованных больных 1-ой подгруппы было 17 (25,0%±5,3) мужчин и 51 (75,0%±5,3) женщина, медиана возраста составила 46,00 [30,25; 56,00] лет, медиана давности заболевания - 6,00 [4,00; 14,00] лет.

Из 32 больных 2-й подгруппы было 8 (25,0%±7,7) мужчин и 24 (75,0%±7,7) женщины, медиана возраста составила 55,00 [48,00; 60,00] лет, медиана давности заболевания - 9,5 [4,00; 13,75] лет.

В зависимости от тяжести течения БА больные распределились следующим образом: легкая БА диагностирована у 43 (43,0%±5,0) человек, среднетяжелая БА - у 48 (48,0%±5,0) человек и тяжелая БА - у 9 (9,0%±2,9) человек. Статистически значимых различий между лицами с аллергической и неаллергической БА в зависимости от степени тяжести болезни не получено (таблица 1). Из представленных в таблице 1 данных видно, что значимых различий между группами по основным анамнестическим признакам у больных аллергической БА и неаллергической БА также не выявлено.

Таблица 1

**Основные анамнестические признаки у больных бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа заболевания**

Признаки		Единицы измерения	АБА (n=68)	НАБА (n=32)	Значимость различий
Пол	<u>муж.</u>	абс/%	17/25,0	8/25,0	p>0,05
	<u>жен.</u>	абс/%	51/75,0	24/75,0	
Степень тяжести	легкая	абс/%	31/45,6	12/37,5	p>0,05
	средняя	абс/%	33/48,5	15/46,9	
	тяжелая	абс/%	4/5,9	5/15,6	
Возраст, годы		Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	46,00 [30,25; 56,00]	55,00 [48,00; 60,00]	p>0,05
Давность заболевания, годы		Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	6,00 [4,00; 14,00]	9,5 [4,00; 13,75]	p>0,05
ИМТ	18,5-29,9	абс/%	18/26,5	17/53,1	p>0,05
	<30,0-34,9	абс/%	24/35,3	7/21,9	
	<35,0-39,9	абс/%	26/38,2	4/12,5	
	≥40,0	абс/%	-	4/12,5	
Отягощенная наследственность по БА	Есть	абс/%	19/27,9	0/0	p>0,05
	Нет	абс/%	49/72,1	32/100,0	p>0,05
Уровень IgE в крови		Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	141,00 [98,00; 250,75]	12,00 [7,00; 17,75]	p>0,05

Примечания. p — различия между группами по количественным признакам проводили с использованием критерия Манна-Уитни, по качественным – с использованием критерия  $\chi^2$ .

При анализе индекса массы тела (ИМТ) установлено, что у 65 больных БА диагностировано ожирение. Ожирение I ст. выявлено у 31 (47,7%±6,2) человека, ожирение II ст. – у 30 (46,2%±6,2) человек. Ожирение I ст. и II ст. чаще встречалось у больных аллергической БА. Ожирение III ст. (ИМТ≥40) регистрировалось только у больных неаллергической БА

(6,2%±3,0). У 19 (27,9%±5,4) человек с аллергической БА наследственность по БА была отягощена (таблица 1).

Дебют БА в возрасте до 18 лет отмечен у 9 (13,2%±4,1) больных аллергической БА и у 1 (3,1%±3,1) больного неаллергической БА ( $p<0,05$ ). У 76 (76,0%±4,3) больных основной группы первые признаки заболевания появились в возрасте старше 18 лет. БА (начало болезни в возрасте старше 56 лет) отмечена у 14 (14,0%±4,3) больных, и чаще регистрировалась у больных неаллергической БА ( $p<0,05$ ) (таблица 2).

**Таблица 2**

**Распределение больных в зависимости от дебюта бронхиальной астмы**

Дебют	АБА (n=68)			НАБА (n=32)			Значимость различий
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
До 18 лет	9	13,2	4,1	1	3,1	3,1	$p<0,05$
После 18 лет	54	79,4	4,9	22	68,8	8,2	$p<0,05$
Старше 56 лет	5	7,4	3,2	9	28,1	28,1	$p<0,05$
Всего	68			32			100

Примечание: при сравнении качественных показателей использовали метод  $\chi^2$ , с поправкой на непрерывность.

У большинства больных в течение последнего года отмечалось обострение БА 1-2 раза в год. Изучение анамнестических данных у больных основной группы позволило выявить основные причины обострения заболевания. У 33 (48,5%±6,1) человек с аллергической БА ведущей причиной обострения было сочетание инфекционного и аллергического компонентов (ремонт в квартире, воздействие домашней пыли и др.), а у 32 (100,0%±11,1) человек с неаллергической БА основной причиной обострения была инфекция (таблица 3). К моменту взятия в исследование у больных аллергической и неаллергической БА признаков обострения заболевания не было в течение двух месяцев.

Анализ сопутствующей патологии показал, что у 33 больных аллергической БА выявлены другие аллергические заболевания: аллергический ринит у 30 (51,7%±6,6) человек, аллергический дерматит у

2 (3,4%±3,4) человек и аллергический конъюнктивит у 1 (1,7%±1,7) человека.

**Таблица 3**

**Распределение больных бронхиальной астмой в зависимости от причины обострения**

Причина обостре-ния	БА (n=100)						Значи-мость различий
	АБА (n=68)			НАБА (n=32)			
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Инфекция	29	42,6	6,0	32	100,0	11,1	p<0,05
Аллерген	6	8,8	3,4	0	0	11,1	p>0,05
Инфекция + Аллерген	33	48,5	6,1	0	0	11,1	p<0,05
Всего	68			32			100

Из представленных в таблице 4 данных видно, что из сердечно-сосудистой патологии среди больных, как аллергической БА, так и неаллергической БА, преобладали лица с ГБ. ИБС, отмеченная у 2 человек с аллергической БА и у 4 человек с неаллергической БА, была представлена стабильной стенокардией второго функционального класса. Патология ЖКТ диагностирована у 5 больных БА и была в стадии ремиссии (данная информация уточнялась анамнестически).

**Таблица 4**

**Сопутствующая патология у больных бронхиальной астмой**

Сопутствующая патология у больных БА	АБА (n=68)			НАБА (n=32)		
	абс.	%	±m	абс.	%	±m
Аллергический ринит	30	51,7	6,6	0	0,0	11,1
Аллергический дерматит	2	3,4	2,4	0	0,0	11,1
Аллергический конъюнктивит	1	1,7	1,7	0	0,0	11,1
ИБС	2	3,4	2,4	4	18,2	8,2
ГБ	19	32,8	6,2	12	54,5	10,6
Нарушение ритма сердца	0	0,0	5,6	1	4,5	4,4
Патология ЖКТ (ЯБлДПК, ЯБ желудка)	4	6,9	3,3	1	4,5	4,4

Между группами, по сопутствующим неаллергическим заболеваниям, статистически значимых различий не было выявлено.

Результаты изучения уровня контроля БА с использованием теста ACQ-5 представлены в таблице 5. Полученные данные свидетельствуют о том, что на момент включения в исследование среди больных аллергической и неаллергической БА у 22 (22,0%±4,1) человек наблюдалось контролируемое течение астмы, частично контролируемое течение отмечалось у 65 (65,0%±4,8) больных и контроль над заболеванием отсутствовал у 13 (13%±3,4) человек. Среди больных с неконтролируемым течением болезни преобладали лица с аллергической БА (таблица 5).

**Таблица 5**

**Распределение больных бронхиальной астмой по уровню контроля**

БА	БА (n=100)						p
	АБА (n=68)			НАБА (n=32)			
	абс.	%	±	абс.	%	±	
Контролируемая (ACQ-5≤0,75)	15	22,1	5,0	7	21,9	7,3	p>0,05
Частично-контролируемая (0,75<ACQ-5<1,5)	44	64,7	5,8	21	65,6	8,4	p>0,05
Неконтролируемая (ACQ-5≥1,5)	9	13,2	4,1	4	12,5	5,8	p>0,05
Всего	68			32			100

Примечание: при сравнении качественных показателей использовали метод  $\chi^2$ , с поправкой на непрерывность.

Между группами значимых различий в уровне достижения контроля над заболеванием не выявлено (таблица 5).

При включении в исследование все больные БА находились в стабильном состоянии. У больных БА оценена базисная терапия за последний год.

До включения в исследование базисную терапию по поводу БА получали 61 (89,7%±3,7) человек в 1-й подгруппе и 29 (90,6%±5,2) человек во 2-й подгруппе.

Монотерапию препаратами ИГКС получали 28 (31,1%±4,9) человек, фиксированную комбинацию (ИГКС + ДДБА) 50 (55,6%±5,2) человек и в виде комбинации (ИГКС + ДДБА) 12 (13,3%±3,6) человек. 4 (4,0%±2,0) человека с тяжелым течением БА получали преднизолон в поддерживающей дозе 5-10 мг в сутки на протяжении нескольких лет. 10 (10,0%±3,0) человек использовали только  $\beta$ 2-агонисты короткого действия (это были лица с легкой интермиттирующей БА).

У части больных контроль над заболеванием отсутствовал (таблица 5). Основными причинами отсутствия контроля над БА у 13 больных являлись: тяжелое течение болезни, несоответствие объема назначаемой терапии тяжести заболевания, несоблюдение рекомендаций лечащего врача и продолжающийся контакт с триггерами.

Было изучено распределение спирометрических показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) среди всех больных БА (таблица 6).

В целом, у всех больных БА были отмечены нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу. Изучение показателей спирометрии в группе больных аллергической и неаллергической БА разной степени тяжести не выявило статистически значимых различий.

**Таблица 6**

**Показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой**

<u>Признаки</u>	<u>Единицы измерения</u>	АБА (n=68)	НАБА (n=32)	Значимость различий
ЖЕЛ, % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	76,39 [68,81; 85,50]	73,89 [66,12; 83,78]	p>0,05
ФЖЕЛ, % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	69,28 [63,01; 81,29]	68,78 [55,94; 82,38]	p>0,05
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	68,20 [56,87; 80,22]	63,57 [45,66; 72,91]	p>0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	98,47 [30,73; 106,86]	92,17 [84,42; 105,56]	p>0,05
Прирост ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	14,27 [8,81; 24,67]	9,69 [3,67; 19,7]	p>0,05

Примечание: при сравнении качественных показателей использовали метод  $\chi^2$ , с поправкой на непрерывность

Таким образом, сравнительный анализ показателей клинического течения астмы продемонстрировал различия по течению болезни, стажу заболевания и причинам обострения. Отмечено преобладание раннего дебюта заболевания у больных аллергической БА и более позднего начала заболевания среди лиц с неаллергической БА. Среди всей группы больных, как с аллергической, так и с неаллергической БА, преобладала легкая и средне-тяжелая персистирующая БА, в меньшем проценте - тяжелая персистирующая БА. Распределение больных по уровню текущего контроля показало преобладание частично-контролируемой БА. Наши наблюдения показали отсутствие контроля БА у 13 (13,0%±3,4) человек. У больных аллергической БА причинами обострения явились аллергический компонент в сочетании с инфекционным, а у больных неаллергической БА преобладал инфекционный компонент. Приверженность к лечению выявлена у 90% больных, которые регулярно получали базисную терапию. Среди сопутствующей патологии у больных аллергической БА и неаллергической БА преобладали сердечно-сосудистые заболевания. У 33 (48,5%±6,1) больных аллергической БА наблюдались другие аллергические заболевания в виде ринита, дерматита и конъюнктивита. У большей части больных БА регистрировался повышенный ИМТ, что может способствовать ухудшению течения заболевания. Показать статистически значимые различия среди больных БА, имеющих ИМТ, в зависимости от генеза заболевания, не удалось.

Следующим этапом работы был анализ полиморфных аллельных вариантов генов *TGF-β1*, *CTLA4*, *HHIP*, *IL6R*, *CHRNA3*, *SOD3* у больных БА и лиц контрольной группы.

### **Полиморфизм *rs1800470* гена *TGF-β1***

С целью изучения роли полиморфизма *rs1800470* гена *TGF-β1* в развитии БА прогенотипировано 93 больных БА и 282 человека из контрольной группы. В результате проведенного исследования *rs1800470* гена *TGF-β1* выявлено отсутствие статистически значимых различий частот генотипов и аллелей у целой выборки больных БА и отдельно у больных аллергической БА по



сравнению с популяционным контролем. В то же время, показаны существенные отличия в распределении частот генотипов и аллелей по гену *TGF-β* у больных неаллергической БА в сравнении с контролем (таблица 7).

Среди больных неаллергической БА генотип АА ОНП *rs1800470* гена *TGF-β1* встречался чаще, чем среди лиц группы контроля. Различия между группами были статистически значимыми ( $p=0,049$ ). Наряду с этим, в группе больных неаллергической БА наблюдалось отсутствие редких гомозигот GG ( $0\% \pm 11,4$ ) по сравнению с группой контроля ( $14,4\% \pm 2,1$ ); (ОШ=1,128; 95% ДИ=1,081-1,176);  $p < 0,05$ , т.е. достигало уровня статистической значимости.

**Таблица 7**

**Частота встречаемости генотипов и аллелей *rs1800470* гена *TGFβ1* среди больных неаллергической бронхиальной астмой и контрольной группой**

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	НАБА (n= 31)			Контрольная группа (n=282)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
АА	17	54,8	8,9	111	39,4	2,9	p<0,05
AG	14	45,2	8,9	131	46,5	3,0	
GG	0	0,0	11,4	40	14,2	2,1	
Итого	31	100,0		282	100,0		

Полиморфизм гена <i>TGF-β1</i>	НАБА (n=31)			Контрольная группа (n= 282)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	48	77,4	5,3	353	62,6	2,0	p<0,05
Аллель G	14	22,6	5,3	211	37,4	2,0	
Итого	62	100,0		564	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,049; 1,103-3,807						
Генотип АА	17	54,8	8,9	111	39,4	2,9	p>0,05
Генотип AG+GG	14	45,2	8,9	171	60,6	2,9	
Итого	31	100,0		282	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,871; 0,887-3,947						
Генотип АА+AG	31	100	11,4	242	85,8	2,1	p<0,05
Генотип GG	0	0	11,4	40	14,2	2,1	
Итого	31	100,0		282	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,128; 1,081-1,176						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей гена *TGF-β1* у больных БА в зависимости от пола, степени тяжести и уровня контроля не выявил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

В целом, при изучении вклада полиморфизма гена *TGF-β1* мы установили ассоциацию с развитием неаллергической БА. Носительство аллеля А в гомозиготном (AA) и гетерозиготном (AG) вариантах свидетельствует о значимом вкладе в риск развития неаллергической БА, а гомозиготный генотип гена *TGF-β1* GG и носительство аллеля G можно рассматривать как протективный фактор развития неаллергической БА.

Результаты нашего исследования согласуются с данными некоторых зарубежных авторов [Wu H. et al., 2010; Li H. et al. 2007; Yucesoy B. et al., 2015; Bottoms S. E. et al, 2010] и не совпадают с данными Sheena D. (2012) и Che Z. (2014), которые в своих исследованиях определили связь полиморфизмов *C-509T* и *T869C* гена *TGF-β1* с предрасположенностью к развитию БА. Кроме того, согласно данным некоторых авторов, генотип AA данного гена показал протективную роль в отношении развития БА [Sheena D. et al., 2012; Che Z. et al., 2014].

#### **Полиморфизм *rs231775* гена *CTLA4***

С целью изучения роли полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* в развитии БА прогенотипировано 97 больных БА и 338 человек из контрольной группы.

В нашем исследовании у больных неаллергической БА не выявлено изменений в распределении генотипов и аллелей гена *rs231775* *CTLA4* по сравнению с группой контроля,  $p > 0,05$ .

Но, нами выявлены статистически значимые различия частот генотипов и аллелей в группе больных аллергической БА в сравнении с контрольной группой (таблица 8). Среди больных аллергической БА наблюдалось снижение носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю ( $18,2\% \pm 4,7$ ) в сравнении с группой контроля ( $27,5\% \pm 2,4$ ), что было статистически значимо. Частота гетерозиготного генотипа AG была ниже у больных аллергической БА ( $45,5\% \pm 6,1$ ) по сравнению с группой контроля ( $50,6\% \pm 2,7$ ), что имело также

статистически значимое различие. А частота гомозиготного генотипа GG у этих больных (36,4%±5,9) была выше, чем в группе контроля (21,9%±2,2; p<0,05).

Аллель А гена *CTLA4* реже встречался среди больных аллергической БА (40,9%±4,3) по сравнению с контрольной группой (52,8%±1,9); p<0,05. Наряду с этим, наблюдалось статистически значимое увеличение частоты аллеля G среди больных аллергической БА (59,1%±4,3) по сравнению с группой контроля (47,2%±1,9) (ОШ=1,615; 95% ДИ=1,107-2,358) (таблица 8).

Вероятность наличия аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном варианте статистически значимо ниже у больных аллергической БА (63,6%±5,9) в сравнении с группой контроля (78,1% ±2,2); (ОШ=2,036; 95% ДИ=1,160-3,584; p<0,05).

**Таблица 8**

**Частота встречаемости генотипов и аллелей среди больных *rs231775* гена *CTLA4* аллергической бронхиальной астмой и контрольной группой**

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	АБА (n=66)			Контрольная группа (n=338)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
АА	12	18,2	4,7	93	27,5	2,4	p<0,05
AG	30	45,5	6,1	171	50,6	2,7	
GG	24	36,4	5,9	74	21,9	2,2	
Итого	66	100,0		338	100,0		

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	АБА (n=66)			Контрольная группа (n=338)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель А	54	40,9	4,3	357	52,8	1,9	p<0,05
Аллель G	78	59,1	4,3	319	47,2	1,9	
Итого	132	100,0		676	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,615; 1,107-2,358						
Генотип АА	12	18,2	4,7	93	27,5	2,4	p>0,05
Генотип AG+GG	54	81,8	4,7	245	72,5	2,4	
Итого	66	100,0		338	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,709; 0,874-3,333						
Генотип АА+AG	42	63,6	5,9	264	78,1	2,2	p<0,05
Генотип GG	24	36,4	5,9	74	21,9	2,2	
Итого	66	100,0		338	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,036; 1,160-3,584						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Таким образом, на основании этих данных можно предположить, что гомозиготный генотип GG и носительство аллеля G гена *CTLA4* можно рассматривать как фактор риска развития аллергической БА, а носительство аллеля A в гомозиготном и гетерозиготном вариантах гена *CTLA4* - протективным фактором в отношении развития данного заболевания.

Нами проведен корреляционный анализ полиморфных аллельных вариантов гена *CTLA4* (AA, AG, GG) с клиническими проявлениями и лабораторными показателями у больных БА. В корреляционный анализ были включены следующие показатели: ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и IgE.

В группе больных БА установлена положительная взаимосвязь (слабой силы) между повышенным уровнем в сыворотке крови IgE и наличием гомозиготного генотипа GG гена *CTLA4* ( $r=0,216$ ,  $p=0,034$ ) (рисунок 1).

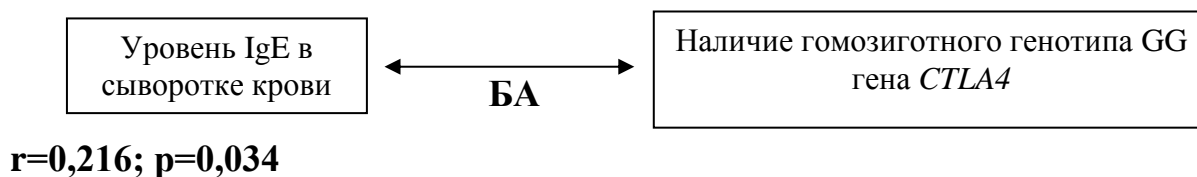


Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи между уровнем в сыворотке крови IgE и присутствием гомозиготного генотипа GG гена *CTLA4* у больных БА.

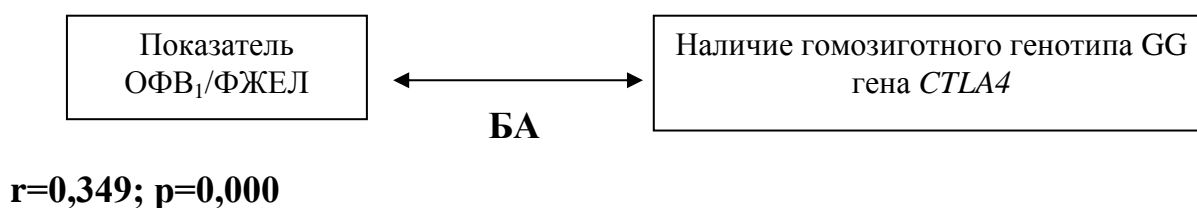


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи между показателем ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и присутствием гомозиготного генотипа GG гена *CTLA4* у больных с БА.

Также обнаружена прямая коррелятивная связь (средней силы) между отношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и присутствием гомозиготного генотипа GG гена *CTLA4* ( $r=0,349$ ,  $p=0,000$ ) (рисунок 2). Таким образом, носительство гомозиготного генотипа GG гена *CTLA4* коррелирует с уровнем иммуноглобулина E в сыворотке крови и показателем ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

Ранее рядом авторов была изучена и доказана роль полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* в развитии аллергического ринита и БА [Alieva V.S. et al., 2010; Oh K.Y et al., 2010; Nie W. et al., 2012]. Так, Nie W. показал ассоциацию данного гена с риском развития БА среди китайского населения. К.У. Oh удалось показать влияние полиморфизма данного гена на выработку IgE и на предрасположенность к развитию БА среди корейского населения [Oh K.Y. et al., 2010]. Результаты нашего исследования показали взаимосвязь полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* с риском развития аллергической БА.

### **Полиморфизм *rs1828591* гена *HNIP***

Нами было исследовано распределение частот генотипов и аллелей гена *HNIP* у больных БА и лиц контрольной группы, для этого было прогенотипировано 99 больных БА и 290 человек из контрольной группы.

Результаты нашего исследования не выявили различий в распределении генотипов и аллелей у больных БА, в том числе у больных аллергической и неаллергической БА в сравнении с контролем по полиморфному аллельному варианту *rs1828591* гена *HNIP*. Таким образом, на популяции жителей г. Красноярска показать роль гена *HNIP* ни в качестве предиктора, ни в качестве протектора к БА нам не удалось.

### **Полиморфизм *rs4129267* гена *IL6R***

С целью изучения роли полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* в развитии БА прогенотипировано 100 больных БА и 290 человек из контрольной группы. Изучение полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* не выявило статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов среди больных БА и лиц контрольной группы.

В то же время, изучение распределения частот аллелей у больных с разными вариантами БА показало значимое преобладание частоты носителей аллеля С гена *IL6R* среди больных неаллергической БА ( $73,4\% \pm 5,5$ ), чем в группе контроля ( $67,6\% \pm 1,9$ ) (таблица 9).

Таблица 9

**Частота встречаемости генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди больных неаллергической бронхиальной астмой и контрольной группой**

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	НАБА (n=32)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	17	53,1	8,8	134	46,2	2,9	p>0,05
СТ	13	40,6	8,7	124	42,8	2,9	
ТТ	2	6,3	4,3	32	11,0	1,8	
ТТ	2	6,3	4,3	32	11,0	1,8	
Итого	32	100,0		290	100,0		

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	НАБА (n=32)			Контрольная группа (n=290)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель С	47	73,4	5,5	392	67,6	1,9	p<0,05
Аллель Т	17	26,6	5,5	188	32,4	1,9	
Итого	64	100,0		580	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,918; 1,097-3,356						
Генотип СС	17	53,1	8,8	134	46,2	2,9	p>0,05
Генотип СТ+ТТ	15	46,9	8,8	156	53,8	2,9	
Итого	32	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,319; 0,635-2,742						
Генотип СС+СТ	30	93,8	4,3	258	89,0	1,8	p>0,05
Генотип ТТ	2	6,3	4,3	32	11,0	1,8	
Итого	32	100,0		290	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,860; 0,424-8,154						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Частота носителей аллеля Т была статистически значимо ниже среди больных неаллергической БА (26,6%±5,5) в сравнении с группой контроля (32,4%±1,9) (ОШ=0,918; 95% ДИ=1,097-3,356).

Учитывая статистически значимое повышение носительства аллеля С гена *IL6R* в группе больных неаллергической БА, можно предположить его участие в формировании развития БА неаллергического генеза. В свою очередь, преобладание аллеля Т гена *IL6R* в группе контроля в сравнении с группой больных неаллергической БА, свидетельствует о его протективной роли в отношении развития данной патологии.

Нами было исследовано распределение частот генотипов и аллелей гена *IL6R* у больных с аллергической и неаллергической БА и лиц контрольной группы в зависимости от пола. Частота носителей аллеля С *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин с неаллергической БА (75,0%±10,8) была выше, чем в группе контроля (68,3%±3,1);  $p < 0,05$ . А частота носителей аллеля Т была статистически значимо ниже среди мужчин с неаллергической БА (25,0%±10,8) в сравнении с группой контроля (31,7%±3,1). Данные различия достигали уровня статистической значимости (таблица 10).

**Таблица 10**

**Частота встречаемости генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин с неаллергической бронхиальной астмой и контрольной группой**

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Мужчины с НАБА (n=8)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	4	50,0	17,7	55	47,8	4,7	p>0,05
СТ	4	50,0	17,7	47	40,9	4,6	
ТТ	0	0,0	33,3	13	11,3	3,0	
Итого	8	100,0		115	100,0		

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Мужчины с НАБА (n=8)			Контрольная группа (n=115)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель С	12	75,0	10,8	157	68,3	3,1	p<0,05
Аллель Т	4	25,0	10,8	73	31,7	3,1	
Итого	16	100,0		230	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	7,904; 2,777-22,496						
Генотип СС	4	50,0	17,7	55	47,8	4,7	p>0,05
Генотип СТ+ТТ	4	50,0	17,7	60	52,2	4,7	
Итого	8	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,091; 0,260-4,574						
Генотип СС+СТ	8	100,0	33,3	102	88,7	3,0	p>0,05
Генотип ТТ	0	0	33,3	13	11,3	3,0	
Итого	8	100,0		115	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,078; 1,023-1,136						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Частота носителей аллеля С *rs4129267* гена *IL6R* среди женщин с неаллергической БА (72,9%±6,4) была выше, чем в группе контроля

(67,1%±2,5);  $p < 0,05$ . А частота носителей аллеля Т была статистически значимо ниже среди женщин с неаллергической БА (27,1%±6,4) в сравнении с группой контроля (32,9%±2,5). Данные различия достигали уровня статистической значимости (таблица 11).

Таблица 11

**Частота встречаемости генотипов и аллелей *rs4129267* гена *IL6R* среди женщин с неаллергической бронхиальной астмой и контрольной группой**

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Женщины с НАБА (n=24)			Контрольная группа (n=175)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
СС	13	54,2	10,2	79	45,1	3,8	p>0,05
СТ	9	37,5	9,9	77	44,0	3,8	
ТТ	2	8,3	5,6	19	10,9	2,4	
Итого	24	100,0		175	100,0		

Полиморфизм гена <i>IL6R</i>	Женщины с НАБА (n=24)			Контрольная группа (n=175)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
Аллель С	35	72,9	6,4	235	67,1	2,5	p<0,05
Аллель Т	13	27,1	6,4	115	32,9	2,5	
Итого	48	100,0		350	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,560; 1,358-4,825						
Генотип СС	13	54,2	10,2	79	45,1	3,8	p>0,05
Генотип СТ+ТТ	11	45,8	10,2	96	54,9	3,8	
Итого	24	100,0		175	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,496; 0,610-3,382						
Генотип СС+СТ	22	91,7	5,6	156	89,1	2,4	p>0,05
Генотип ТТ	2	8,3	5,6	19	10,9	2,4	
Итого	24	100,0		175	100,0		
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,340; 0,292-6,149						

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Среди женщин и мужчин с аллергической БА по распространенности аллелей и генотипов гена *IL6R* статистически значимых различий не было получено.

Таким образом, учитывая полученные данные, носительство аллеля С полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* является предиктором развития неаллергической БА независимо от пола. А носительство аллеля Т



полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R* носит протективный характер в отношении неаллергический БА, независимо от пола. Полученные данные не противоречат результатам проведенных ранее исследований, свидетельствующих об участии гена *IL6R* в развитии БА. В нашей работе удалось подтвердить данные зарубежных исследований по гену *IL6R*.

### **Полиморфизм *rs1051730* гена *CHRNA3***

С целью изучения роли полиморфизма *rs1051730* гена *CHRNA3* в развитии БА прогенотипировано 97 больных БА и 289 человек из контрольной группы. Нам не удалось показать протективную и предикторную роль данного гена в отношении БА на примере выборки жителей г. Красноярска.

### **Полиморфизм *rs1799895* гена *SOD3***

С целью изучения роли полиморфизма *rs1799895* гена *SOD3* в развитии БА прогенотипировано 97 больных БА и 105 человек из контрольной группы. ОНП *rs1799895* оказался непригоден для использования в качестве маркера на нашей популяции в связи с низкой частотой патогенного аллеля.

Подводя итоги полученным результатам исследования, следует отметить, что в данной работе впервые у больных БА жителей г. Красноярска изучена частота встречаемости генотипов и аллелей ряда генов (трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF-β1*), цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*), рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*) и никотинового рецептора 3 (*rs1051730 CHRNA3*). Впервые показано защитное действие и вклад в развитие БА полиморфизма *rs1800470*, гена *TGF-β1*, полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* полиморфизма *rs4129267* гена *IL6R*.

## **Практическое применение полученных результатов проведенного исследования**

Оценку результатов лабораторно-генетического исследования у больных с бронхиальной астмой предлагается интерпретировать следующим образом:

1. Гомозиготный генотип GG и аллель G *rs231775* гена *CTLA4* являются предикторами развития аллергической бронхиальной астмы
2. Риск развития неаллергической бронхиальной астмы возрастает при носительстве: аллеля A *rs1800470* гена *TGF-β1* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах и аллеля C *rs4129267* гена *IL6R*.
3. Носительство аллеля A *rs231775* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах гена *CTLA4* играет протективную роль в отношении развития аллергической бронхиальной астмы.
4. Гомозиготный генотип GG и аллель G *rs1800470* гена *TGF-β1* и аллель T *rs4129267* гена *IL6R* независимо от пола выполняют протективную функцию в отношении формирования неаллергической бронхиальной астмы.

### **Практические рекомендации**

Выявленные генетические факторы риска развития бронхиальной астмы (носители аллеля A *rs1800470* гена *TGF-β1* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах, гомозиготного генотипа GG и аллеля G *rs231775* гена *CTLA4* и аллель C *rs4129267* гена *IL6R*) необходимо учитывать при составлении индивидуальных профилактических программ, что позволит достичь лучших результатов в диагностике и профилактике данного заболевания у подверженных лиц.

## Тестовые задания с эталонами ответов

1. В КАКИХ ПРЕДЕЛАХ ВАРЬИРУЕТ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БА  
распространенность БА, которая варьирует в среднем:

- 1) от 2% до 3%
- 2) от 3% до 5%
- 3) от 5% до 10%
- 4) от 10% до 15%
- 5) от 50% до 60%

2. СКОЛЬКО СОСТАВЛЯЕТ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ВКЛАД В БА?

- 1) от 20% до 30%
- 2) от 30% до 40%
- 3) от 40% до 50%
- 4) от 50% до 60%
- 5) от 55% до 60%

3. ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЭТО:

- 1) SCORE
- 2) GOLD
- 3) GRACE
- 4) GINA
- 5) MONICA

4. С КАКОЙ ЦЕЛЬЮ ПРОВОДИТСЯ СПИРОГРАФИЯ С ПРОБОЙ  
БОЛЬНЫМ БА?

- 1) для определения степени тяжести БА
- 2) для первичной профилактики
- 3) для направления на госпитализацию
- 4) для определения обратимости бронхиальной обструкции
- 5) для вторичной профилактики

5. ЧТО НЕ ОТНОСИТСЯ К ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПРЕДИКТОРАМ БА?

- 1) Гомозиготный генотип GG и аллель G *rs231775* гена *CTLA4*
- 2) Аллель C *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин
- 3) Аллель A гена *rs1051730 CHRNA3*
- 4) Аллель A *rs1800470* гена *TGF- $\beta$ 1  $\beta$ 1* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах
- 5) Аллель A *rs231775 rs231775* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах гена *CTLA4*

6. КАКОЙ АЛЛЕЛЬ ИЛИ ГЕНОТИП ИГРАЕТ ПРОТЕКТИВНУЮ РОЛЬ В ОТНОШЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БА?

- 1) Гомозиготный генотип GG и аллель G *rs231775* гена *CTLA4*
- 2) Аллель C *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин
- 3) Аллель A гена *rs1051730* *CHRNA3*
- 4) Аллель A *rs1800470* гена *TGF-β1 β1*
- 5) Аллель A *rs231775 rs231775* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах гена *CTLA4*

7. КАКОЙ АЛЛЕЛЬ ИЛИ ГЕНОТИП ИГРАЕТ ПРОТЕКТИВНУЮ РОЛЬ В ОТНОШЕНИИ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БА?

- 1) Гомозиготный генотип GG и аллель G *rs1800470* гена *TGF-β1*
- 2) Аллель C *rs4129267* гена *IL6R* среди мужчин
- 3) Аллель A гена *rs1051730* *CHRNA3*
- 4) Аллель A *rs1800470* гена *TGF-β1 β1* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах
- 5) Аллель A *rs231775 rs231775* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах гена *CTLA4*

**Ответы к тестовым заданиям**

1)3; 2) 4; 3) 3; 4) 4; 5) 5; 6) 5; 7) 1;

## Ситуационные задачи с эталонами ответов

### Задача №1.

Молодой человек 25 лет, стал отмечать чувство нехватки воздуха чаще в ночные часы, сопровождающееся кашлем, свистом и хрипами в грудной клетке. Недавно завел дома собаку – чешского терьера. У бабушки была бронхиальная астма. Объективно: пульс около 70 в минуту, АД 130/75 мм рт.ст. На рентгенографии органов грудной клетки патологии не обнаружено.

1. Какая форма БА?
2. Какое предпочтительнее лечение Вы порекомендуете?
3. Какое лечение должен принять пациент при приступе удушья?
4. Что лежит в основе приступа удушья?

### Задача №2.

Больная 46 лет, обратилась за медицинской помощью в амбулаторную сеть с жалобами на: повышение температуры до 39,0С; чувство заложенности в грудной клетке; нехватку воздуха, особенно затруднен выдох; кашель с трудно-отделяемой мокротой. В анамнезе: данные жалобы появляются на протяжении трех лет и больная самостоятельно лечится сальбутамолом; у терапевта на диспансерном учете не состоит и регулярно лечение не получает. Объективно: пульс около 90 в минуту, АД 140/75 мм рт.ст.

1. Какая форма БА?
2. Какие методы исследования необходимо провести для уточнения диагноза?
3. В каком случае говорят о положительной пробе с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия?
4. В каких пределах должен быть индекс Генслера (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ)?

## Ответы к ситуационным задачам

### Задача 1.

- 1) Атопическая или аллергическая
- 2) Исключить контакт с животными. Ингаляции интала по 1 капсуле 4 раза в сутки в течение нескольких месяцев
- 3) Ингаляции беротека или сальбутамола не более 6-8 доз в день
- 4) Бронхиальная обструкция

Задача 2.

1) Эндогенная

2) ОАК, анализ мокроты, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, спирография с пробой

3) Проба на обратимость бронхиальной обструкции считается положительной при приросте ОФВ<sub>1</sub> более, чем на 12%.

4)  $\geq 70\%$

## Список литературы

1. Анализ ассоциации полиморфизма 49A/G гена CTLA4 с развитием аллергического ринита / V. S. Alieva, K. Karimov, A. A. Nazarov [et al.] // Цитология и генетика. – 2010. – Т. 44, № 3. – Р. 16-20.
2. Аффифи, А. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ : пер. с англ / А. Аффифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
3. Боровиков, В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере / В.П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 650 с. – (Для профессионалов).
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2011 г. : пер с англ. / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2011. – С. 17.
5. Демко, И. В. Эпидемиология хронических заболеваний органов дыхания у жителей сельской местности юга Красноярского края / И. В. Демко, Л. И. Данилова, М. М. Петрова. – Красноярск : Офисная планета, 2012. – 176 с.
6. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний / под ред. В. Н. Шабалина. – М., 1994. – 69 с.
7. Мерков, А. М. Санитарная статистика / А. М. Мерков, Л. Е. Поляков. – Л. : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1974. – С. 82-92. – (Пособие для врачей).
8. Многоликая бронхиальная астма – фенотипы и клинико-патогенетические варианты / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, Л. О. Шайлиева [и др.] // Рос. аллерголог. журн. – 2012. – № 1. – С. 50-57.
9. Ненашева, Н. М. Бронхиальная астма : карман. рук. для практ. врачей / Н. М. Ненашева. – М.: Атмосфера, 2011. – С. 9.
10. Поллард, Д. Справочник по вычислительным методам статистики / Д. Поллард ; пер. с англ. В. С. Занадворова. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 344 с.
11. Смирнова, А. Ю. Генетические аспекты мультифакторных бронхообструктивных заболеваний / А. Ю. Смирнова, В. В. Гноевых, Ю. А. Портнова // Ульяновск. мед.-биол. журн. – 2014. – № 1. – С. 8-18.

12. Смит, К. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК / К. Смит, С. Калко, Ч. Кантор // Анализ генома / Г. Бантинг, Ч. Кантор, Ф. Коллинз [и др.] ; под ред. К. Дейвиса. – М.: Мир, 1990. – С. 58-94.
13. Флейс, Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций: пер. с англ. / Дж. Флейс ; пер. с англ. И. Л. Легостаевой, А. М. Никифорова ; под ред. и с предисл. Ю. Н. Благовещенского. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 319 с.
14. [Genetic and environmental factors of asthma and allergy: Results of the EGEA study] / E. Bouzigon, R. Nadif, N. Le Moual [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2015. – Mar. 17. doi: 10.1016/j.rmr.2014.12.005. [Epub ahead of print].
15. Airway TGF $\beta$ <sub>1</sub> and oxidant stress in children with severe asthma: Association with airflow limitation / D. Sheena, M. Katherine, S. Baxter [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 129, № 2. – P. 388-396. e1-8.
16. Association between Serum IgE Levels and the CTLA4 +49A/G and FCER1B - 654C/T Polymorphisms in Korean Children With Asthma / K. Y. Oh, M. J. Kang, W. A. Choi [et al.] // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 127-133.
17. Asthma mortality in Puerto Rico: 1980-2007 / J. A. Bartolomei-Diaz, A. Amill-Rosario, L. Claudio [et al.] // J. Asthma. – 2011. – Vol. 48, № 2. – P. 202-209.
18. Bunyavanich, S. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach / S. Bunyavanich, E. E. Schadt // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 135, № 1. – P. 31-42.
19. Duru, S. [Asthma, environment and epigenetic] / S. Duru, E. B. Kurt // Tuberk. Toraks. – 2014. – Vol. 62, № 2. – P. 165-169.
20. Evaluation of candidate genes in a genome-wide association study of childhood asthma in Mexicans / H. Wu, I. Romieu, M. Shi [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125. – P. 321-327.e13.
21. Evaluation of candidate genes in a genome-wide association study of childhood asthma in Mexicans / H. Wu, I. Romieu, M. Shi [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125. – P. 321-327.e13.



22. Faiz, A. How can microarrays unlock asthma? / A. Faiz, J. K. Burgess // *J. Allergy (Cairo)*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 241314.
23. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB1) and childhood asthma and atopy / H. Li, I. Romieu, H. Wu [et al.] // *Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 121, № 5. – P. 529-538.
24. Genetic variants in TNF $\alpha$ , TGFB1, PTGS1 and PTGS2 genes are associated with diisocyanate-induced asthma / B. Yucesoy, M. L. Kashon, V. J. Johnson [et al.] // *J. Immunotoxicol.* – 2015. – Feb 27. – P. 1-8. [Epub ahead of print]
25. Genome-wide association studies identify CHRNA5/3 and HTR4 in the development of airflow obstruction. / J. B. Wilk, N. R. Shrine, L. R. Loehr [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2012. – Vol. 186, № 7. – P. 622-632.
26. Holloway, J. W. Using genetics to predict the natural history of asthma? / J. W. Holloway, S. H. Arshad, S. T. Holgate // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 2. – P. 200-209.
27. Mathias, R. A. Introduction to genetics and genomics in asthma: genetics of asthma / R. A. Mathias // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 795. – P. 125-155.
28. Nie, W. Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen 4 Polymorphisms and Asthma Risk: A Meta-Analysis / W. Nie, J. Chen, O. Xiu // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e42062.
29. Tgf-Beta isoform specific regulation of airway inflammation and remodeling in a murine model of asthma / S. E. Bottoms, J. E. Howell, A. K. Reinhardt [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. e.9674.
30. The association between the C-509T and T869C polymorphisms of TGF- $\beta$ 1 gene and the risk of asthma: a meta-analysis / Z. Che, X. Zhu, C. Yao [et al.] // *Hum Immunol.* – 2014. – Vol. 75, № 2. – P. 141-150.
31. The IL6R variation Asp(358)Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma / G. A. Hawkins, M. B. Robinson, A. T. Hastie [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. 510-515.

## Список сокращений

АБА	-	аллергическая бронхиальная астма
АЗ	-	аллергические заболевания
АОС	-	антиоксидантная система человека
АПСЗ	-	аутоиммунный полигландулярный синдром типа 3
БА	-	бронхиальная астма
БГР	-	бронхиальная гиперреактивность
БО	-	бронхиальная обструкция
ГБ	-	гипертоническая болезнь
ДИ	-	доверительный интервал
ДНК	-	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДН	-	дыхательная недостаточность
ДОА	-	деформирующий остеоартроз
ДТЗ	-	диффузно-токсический зоб
ЖЕЛ	-	жизненная емкость легких
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
ИМ	-	инфаркт миокарда
ИМТ	-	индекс массы тела
кДа	-	килодальтон
ККБ	-	краевая клиническая больница
КМС	-	костно-мышечная система
МФЗ	-	мультифакториальное заболевание
НАБА	-	неаллергическая бронхиальная астма
ОАК	-	общий анализ крови
ОАМ	-	общий анализ мочи
ОНП	-	однонуклеотидный полиморфизм
ОШ	-	отношение шансов
ОФВ <sub>1</sub>	-	объем форсированного выдоха за первую секунду
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	-	индекс Генслера
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РА	-	ревматоидный артрит
РМЖ	-	рак молочной железы
РНК	-	рибонуклеиновая кислота
РС	-	рассеянный склероз
РФ	-	Российская Федерация
СПГ	-	спирография
ФВД	-	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	-	форсированная жизненная емкость легких
ФЛГ	-	флюорография
ХОБЛ	-	хроническая обструктивная болезнь легких
ХЛС	-	хроническое легочное сердце
ЧДД	-	число дыхательных движений
ЧСС	-	частота сердечных сокращений

ЭКГ	-	электрокардиограмма
ЯБлДПК	-	язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки
ADRA2B	-	ген $\alpha 2\beta$ -адренорецептора
CD14	-	мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок
CHRNA3	-	ген никотинового рецептора 3
CTLA4	-	ген цитотоксический Т-лимфоцит – связанный иммуноглобулин 4
FcεR1	-	Fc-эпсилон рецептор 1 типа
FDA	-	Food and drug administration
HNIP	-	белковый ген регуляции тканей
IgE	-	иммуноглобулин E
IL	-	интерлейкин
IL6R	-	ген рецептор интерлейкина 6
p53	-	транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл
SOD3	-	ген внеклеточной супероксиддисмутазы
SNP	-	single nucleotide polymorphism
TGFβ1	-	ген трансформирующего фактора роста бета - 1
TLR	-	толл-подобный рецептор
TNF-α	-	фактор некроза опухоли - альфа







---

Типография КрасГМУ

Подписано в печать 09.10.15. Заказ № 7102

Тираж 5 экз.

660022, г.Красноярск, ул.П.Железняка, 1

