

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.248-071:575.191

**ДУДАРЕВА**  
**Наталья Ивановна**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ  
В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Минск 2014

Работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Научный руководитель:** **Маслова Людмила Вячеславовна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Официальные оппоненты:** **Доценко Эдуард Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Давидовская Елена Игнатьевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится 7 мая 2014 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, e-mail: rector@bsmu.by; телефон ученого секретаря (017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_» апреля 2014 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



А.М. Дронина

## SUMMARY

**Natalya I. Dudareva**

### **Features of bronchial asthma exacerbation depending on the genetic status of patients**

**Key words:** bronchial asthma, genotyping, vitamin D.

**The goal of research:** to define polymorphous types of genes *TNF- $\alpha$* , *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR*, resistant to standard medical curing and risk factors of development of bronchial asthma for perfection of diagnostics and therapy optimization.

**The methods of research:** allergologic, functional, laboratory, statistical.

**The results and their scientific novelty.** For the first time in Belarus typing of patients with bronchial asthma by genes *TNF- $\alpha$* , *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR* was performed, what allowed to define polymorphous types of genes *TNF- $\alpha$* , *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR*, resistant to standard medical curing and risk factors of development of bronchial asthma for perfection of diagnostics and therapy optimization. To increase efficiency of medical curing of patients with bronchial asthma method of medical curing was invented. It was established that including of vitamin D in curing scheme of patients with bronchial asthma not depending on genotype encourages better clinic and functional indexes.

**Recommendations for further usage:** identification of susceptibility to development of bronchial asthma, resistance to standard medical curing.

**Sphere of application:** healthcare institutions.

Подписано в печать 31.03.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,24. Тираж 60 экз. Заказ 170.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.



## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является серьезной глобальной проблемой. Распространенность БА в ряде стран мира возрастает и колеблется от 1 до 18%. В мире около 300 млн больных БА. Это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей ведет к потере трудоспособности, иногда инвалидности и даже смерти (Белевский А.С., 2012; Beasley R., 2004).

БА имеет значимые социальные и экономические последствия, т.к. сопровождается существенными денежными затратами, как прямыми (стоимость лекарственных препаратов и госпитализации), так и непрямыми (количество дней пропуска работы, преждевременная смертность). По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от БА умирает 250 000 человек в год. БА обуславливает потерю 15 млн так называемых DALY в год (Disability-Adjusted Life Year – дословно «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью»), что составляет 1% от общего всемирного ущерба от болезней (Masoll M. et al., 2004).

На протяжении двух последних десятилетий активно внедряются новые подходы к лечению БА, основанные на длительном базисном лечении для достижения контроля над заболеванием; разрабатываются эффективные программы лечения. За последние 10 лет в мире заболеваемость БА удвоилась (возникла ее эпидемия), а в Республике Беларусь – утроилась (Макаревич А.Э., 2011). 10% всех больных БА резистентны к стандартным методам лечения (Nawrylowicz S., 2013). Поэтому разработка новых лечебных мероприятий, основанных на индивидуальных особенностях пациентов, остается актуальной.

Для поиска новых возможностей профилактики БА и купирования ее обострений важно изучение генетических и связанных с ними фенотипических особенностей заболевания.

В настоящее время изучена роль различных цитокинов, в том числе ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, в патогенезе БА, которые синтезируются тучными клетками, макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами и определяют взаимоотношения иммунокомпетентных клеток. При этом продукция и активность цитокинов детерминированы генетически. Для активации или подавления иммунокомпетентных клеток, в частности, Т-лимфоцита-хелпера, необходимо поступление в клетку сигнала через ко-стимуляционные молекулы. Связывание молекулы CTLA-4 (цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4) приводит к блокаде активации Т-лимфоцитов и подавлению иммунного ответа (Ивашкин В.Т., 2008). Уровень CTLA-4 в сыворотке крови в настоящее время определяется для оценки эффективности специфической иммунотерапии, при этом активность молекулы CTLA-4 также генетически детерминирована

(Walter Canonica G., 2013). Состояние системы детоксикации ксенобиотиков регулируют ферменты системы глутатион-S-трансфераз (GSTT и GSTM), которые контролируют II фазу детоксикации ксенобиотиков. Генетически детерминированные различия в скорости этих процессов могут лежать в основе различной предрасположенности к БА (Вавилин В.А. и др., 2002; Чакова Н.Н. и др., 2011; Ляхович В.В. и др., 2000)

В настоящее время появились работы, посвященные изучению роли витамина D в развитии аллергии и астмы (Matheu V. et al., 2003; Brehm J.M. et al., 2009). Однако число исследований, посвященных данной проблеме, невелико, и результаты нередко противоречивы. Рецептор витамина D обнаружен в клетках легких и иммунной системы, его активность генетически детерминирована.

Выявление особенностей течения БА в зависимости от генотипа пациента является актуальным и важным направлением как в поиске профилактических мероприятий возникновения данного заболевания, так и в профилактике его обострений.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Связь работы с крупными научными программами.** Исследования выполнены в рамках трех заданий ОНТП «Здоровье и окружающая среда»: задания 02.08 «Изучить особенности формирования профессиональных и производственно обусловленных заболеваний органов дыхания и разработать меры профилактики» (№ государственной регистрации 20110891) (1 кв. 2011 г. – 4 кв. 2014 г.); задания 01.07 «Выявить этиологически значимые грибковые аллергены среды жилых помещений и разработать методы профилактики вызванных ими атопических заболеваний дыхательных путей» (№ государственной регистрации 200110048) (1 кв. 2010 г. – 4 кв. 2012 г.); задания 06.04 «Разработать и внедрить критерии оценки нарушений эндоэлементного статуса человека в условиях воздействия химических факторов производственной среды» (№ государственной регистрации 20101038) (1 кв. 2010 г. – 4 кв. 2014 г.).

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования** – определить полиморфные варианты генов *TNF-α*, *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR*, резистентные к стандартному лечению, и факторы риска развития БА для совершенствования диагностики и оптимизации терапии.

### **Задачи исследования:**

1. Провести типирование пациентов с БА по генам фактора некроза опухоли-α (-308 GA *TNF-α*; rs1800629), цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4 (+49 AG *CTLA4*; rs231775), генам семейства глутатион-S-трансфераз

(*GSTM1*, *GSTT1*), интерлейкина 6 (–174 GC *IL-6*; rs1800795), рецептора витамина D (*VDR* TaqI rs731236; ApaI rs11168271; BsmI rs1544410; FokI rs2228570).

2. Сравнить распределение аллельных вариантов гена фактора некроза опухоли- $\alpha$  (–308 GA *TNF- $\alpha$* ; rs1800629), гена цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4 (+49 AG *CTLA4*; rs231775), генов семейства глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1*), гена интерлейкина 6 (–174 GC *IL-6*; rs1800795), гена рецептора витамина D (*VDR* TaqI rs731236; ApaI rs11168271; BsmI rs1544410; FokI rs2228570) у пациентов с БА и жителей Республики Беларусь; выделить генотипы, наиболее часто встречаемые у пациентов с БА.

3. Изучить динамику показателей ФВД у пациентов с БА в зависимости от полиморфизма генов *CTLA4* (rs231775), *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6* (rs1800795), *VDR* (TaqI rs731236; ApaI rs11168271; BsmI rs1544410; FokI rs2228570).

4. Изучить динамику показателей ФВД и уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов с БА с учетом результатов типирования гена *TNF- $\alpha$* .

5. Изучить эффективность включения витамина D в схему лечения пациентов с БА на основании динамики иммунологических показателей (IgE, IgG), показателей ФВД (ОФВ1, индекс Тиффно), содержания кальция и цинка в крови и волосах, а также динамики показателя теста контроля над астмой (АСТ) и показателей психоэмоционального теста САН.

**Объект исследования:** 123 пациента с БА, находившихся на лечении в отделении аллергологии и профпатологии учреждения здравоохранения «10-я городская клиническая больница» (УЗ «10-я ГКБ») г. Минска по поводу обострения заболевания; 697 жителей Республики Беларусь, не состоящих в родстве и проживающих в различных районах (ДНК-банк лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии Национальной академии наук (НАН) Беларуси).

**Предмет исследования:** полиморфизм *TNF- $\alpha$*  (rs1800629), *CTLA4* (rs231775), *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6* (rs1800795), *VDR* (TaqI rs731236, ApaI rs11168271, BsmI rs1544410, FokI rs2228570), показатели ФВД, показатели психоэмоционального состояния с помощью теста САН, показатель теста контроля над астмой (АСТ), иммунологические показатели (IgG, IgE, ФНО- $\alpha$ ), содержание кальция и цинка в биосубстратах (волосы, кровь) пациентов с БА.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Типирование пациентов с БА по генам *TNF- $\alpha$*  (rs1800629), *CTLA4* (rs231775), *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6* (rs1800795), *VDR* (TaqI rs731236, ApaI rs11168271, BsmI rs1544410, FokI rs2228570) позволило обозначить генотипы данных генов, наиболее часто встречающиеся у пациентов с БА, и таким образом выделить группу риска по развитию БА.

2. У пациентов с БА с генотипом CC по гену *IL-6*, генотипом *GSTT1* 0/0, GG генотипом по гену *CTLA4* и генотипами TtAaBbFF и TTaabbFF по *VDR*-

гену течение БА в период обострения фенотипически проявляется отсутствием достоверного увеличения показателей ФВД (ОФВ1, индекс Тиффно) на 7-е сутки лечения.

3. У пациентов с БА в возрасте до 45 лет с генотипом AG по гену *TNF-α* наблюдается достоверное увеличение показателей ФВД (ОФВ1, индекса Тиффно) на 7-е сутки стандартного лечения, в отличие от пациентов 45 лет и старше, при этом содержание ФНО-α в сыворотке крови молодых пациентов значимо выше.

4. Включение витамина D в схему лечения пациентов с БА вне зависимости от генотипа способствует улучшению клинических и функциональных показателей: достоверное увеличение ОФВ1, индекса Тиффно, а также достоверное увеличение показателя теста контроля над астмой (АСТ) и показателей психоэмоционального теста САН.

**Личный вклад соискателя.** Соискателем самостоятельно выбрано направление, методические подходы и разработан дизайн исследования. Совместно с руководителем спланированы и организованы основные этапы исследования. Автором лично выполнена клиническая часть работы, курация пациентов с БА (123 пациента), выкопировка данных из медицинской документации, формирование групп исследования, забор крови для генотипирования, исследование ФВД, анкетирование пациентов, забор биоматериала для исследования содержания кальция и цинка, разработка структуры базы данных и ее наполнение, статистическая обработка информации и анализ полученных результатов. Типирование пациентов с БА по генам фактора некроза опухоли-α (-308 GA *TNF-α*, rs1800629), цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4 (+49 AG *CTLA4*, rs231775), генам семейства глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1*), интерлейкина 6 (-174 GC *IL-6*, rs1800795), рецептора витамина D (*VDR* TaqI rs731236, ApaI rs11168271, BsmI rs1544410, FokI rs2228570) выполнено на базе лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии НАН Беларуси (заведующий лабораторией Даниленко Н.Г.) Определение специфических антител IgE, ФНО-α в сыворотке крови выполнены на базе централизованной иммуно-токсикологической лаборатории УЗ «10-я ГКБ» г. Минска (заведующий лабораторией Полевечко Г.Н.). Определение уровня IgG и общего IgE проводилось в лаборатории микробиологии ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены» (заведующий лабораторией Дудчик Н.В.). Определение содержания кальция и цинка в образцах биосубстратов выполнено на базе лаборатории спектрометрических исследований ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены» (заведующий лабораторией Зайцев В.А.).

Основные научные результаты, изложенные в диссертации, получены автором лично и представлены в статьях. Результаты генотипирования паци-



ентов с БА, проведенного в Республике Беларусь впервые, изложены в статьях [1, 7] и материалах конференций [4, 8] – вклад диссертанта 90%. Особенности ФВД у пациентов с БА в зависимости от генотипа отражены в статье [3] – вклад диссертанта 90%. Результаты исследования содержания ФНО- $\alpha$  у пациентов с БА описаны в статье [2, 5] – вклад 95%. Результаты исследования влияния витамина D на течение неконтролируемой БА опубликованы в статье [7] и материалах конференции [6] – вклад 95%. Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы на выдачу патента на изобретение [12] – вклад 80%.

Получено шесть удостоверений на рационализаторские предложения. Диссертант является соавтором 3 инструкций по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь [9, 10, 11] – вклад 20%.

Внедрение и апробация результатов осуществлены на базе учреждений здравоохранения «10-я городская клиническая больница», «2-я центральная районная поликлиника Фрунзенского района г. Минска», «Минская областная клиническая больница», «34-я центральная районная клиническая поликлиника» и подтверждены 16 актами внедрения.

**Апробация результатов исследования.** Основные результаты диссертации были представлены и обсуждались на Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы профпатологии и аллергологии» (Минск, Беларусь, 2009), научно-практических конференциях с международным участием «Здоровье и окружающая среда» (Минск, Беларусь, 2010, 2011), Международной научно-практической конференции «Аллергические и иммунологические заболевания в медицине и Вооруженных Силах Республики Беларусь» (Минск, Беларусь, 2012), Республиканской научно-практической конференции «Борьба с неинфекционными заболеваниями в рамках реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь» (Минск, Беларусь, 2012).

**Опубликованность результатов диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах и 1 статья в рецензируемом сборнике научных трудов, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (общим объемом 1,6 авторских листа), из них 2 работы написаны единолично, 4 публикации материалов конференций и тезисов докладов, из них 1 единолично, 3 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 1 уведомление о положительном результате предварительной экспертизы на выдачу патента на изобретение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, отдельной главы, содержащей описание материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, 8 приложений (объемом 27 страниц). Библиографический список включает список использованных источников, в том числе 67 русскоязычных и 78 иностранных наименований, 12 собственных публикаций соискателя (11 страниц). Диссертация содержит 29 иллюстраций, 33 таблицы (25 страниц).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Первая глава **«Бронхиальная астма: молекулярно-генетические аспекты патогенеза (обзор литературы)»** посвящена распространенности и значимости БА, роли генетического фактора в развитии БА. Также проанализированы научные публикации о роли витамина D, кальция и цинка в организме человека. На основании обобщения литературных данных сформирована общая концепция работы, выбраны и обоснованы конкретные направления и методы диссертационного исследования.

Вторая глава **«Материалы и методы»** содержит общий дизайн и логику исследования, раскрывает содержание основных подходов к решению поставленных задач, содержит описание объектов исследования, психофизиологических, функциональных, иммунологических и аллергологических методов исследования.

Обследовано 123 пациента с БА, находившихся на лечении в отделении аллергологии и профпатологии УЗ «10-я ГКБ» г. Минска по поводу обострения заболевания. Критерием включения в группу исследования было наличие ранее установленного диагноза БА, подтвержденного положительным ингаляционным тестом с бронхолитиком, неэффективность базисной терапии ингаляционными ГКС на догоспитальном этапе, наличие информированного согласия пациентов на обследование. Критериями исключения были тяжелая форма БА, прием пациентами таблетированных ГКС, хронические заболевания сердца, печени в стадии декомпенсации, болезни почек в анамнезе, сахарный диабет в стадии декомпенсации, острые инфекционные заболевания. При поступлении в стационар пациентам выполнялось аллергологическое обследование, включающее кожные скарификационные пробы к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам, иммуноферментный анализ для полуколичественного определения специфических антител IgE к набору отдельных аллергенов в человеческой сыворотке. На основании результатов аллергологического обследования определялась форма заболевания (аллергическая, неаллергическая, смешанная).

Для изучения распределения частот генотипов по генам *TNF- $\alpha$* , *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR* и показателей ФВД у пациентов с БА в зависимости от генетического статуса по данным генам было обследовано 100 человек. Пациентам было проведено типирование генов *TNF- $\alpha$* , *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR*. Результаты сопоставлялись с данными, полученными ранее на популяционных выборках, включающих 697 жителей Республики Беларусь (ДНК-банк лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии НАН Беларуси). С учетом результатов генотипирования пациентов с БА проведено исследование показателей ФВД в 1-е и 7-е сутки лечения.

Для исследования уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови и ФВД у пациентов с БА с учетом типирования гена *TNF- $\alpha$*  было обследовано 79 пациентов, которым было проведено типирование гена *TNF- $\alpha$* , исследование уровня сывороточного ФНО- $\alpha$  и показателей ФВД в 1-е и 7-е сутки пребывания в стационаре.

Для изучения влияния витамина D на течение БА были сформированы две группы. Основную группу составили 23 пациента с БА, которым в схему лечения был включен витамин D. Группу сравнения составили 19 пациентов с БА, получавших традиционную схему лечения, согласно клиническому протоколу диагностики и лечения бронхиальной астмы.

В 1-е и 31-е сутки лечения пациентам выполнялись исследования: оценка контроля над астмой с использованием теста АСТ и теста «САН», оценка функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирометрии, определение уровня IgG, IgE с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа, определение уровня кальция и цинка в образцах биосубстратов (волосы, цельная кровь) с использованием метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета Statistica 8.0 с применением методов описательной статистики и графического анализа данных, а также непараметрических методов сравнения двух зависимых и независимых групп (критерий Вилкоксона, критерий Манна–Уитни), сравнения трех независимых групп (метод Краскела–Уоллиса). При сравнении частот использовали критерий  $\chi^2$ , расчет отношения шансов с вычислением доверительного интервала. Абсолютные количественные данные представлены в виде средней и стандартного отклонения ( $M \pm \delta$ ). В случае отсутствия Гауссовского распределения вариационного ряда данные описаны медианой и интерквартильным размахом  $Me$  [25 перцентиль; 75 перцентиль]. Различия считали статистически значимыми, если вероятность их случайного совпадения не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

Третья глава «**Результаты типирования пациентов с бронхиальной астмой по ряду полиморфных генов**» содержит данные типирования пациентов с БА и жителей Республики Беларусь по генам *TNF- $\alpha$* , *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR*.

На основании генетических исследований установлено отсутствие достоверных отличий распределения частот генотипов и аллелей генов *TNF- $\alpha$* , *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6* у пациентов с БА и жителей Республики Беларусь ( $p > 0,05$ ).

Выявлены достоверные различия распределения частот генотипов *VDR*-гена у пациентов БА и жителей Республики Беларусь. Частота встречаемости генотипа TtAaBbFF ( $\chi^2=7,3$ ,  $p=0,007$ ; ОШ=2,4 (1,25; 4,48)) и TТаabbFF ( $\chi^2=10,0$ ,  $p=0,002$ , ОШ=3,3 (1,51; 7,05)) у пациентов с БА достоверно отличалась от жителей Республики Беларусь. Поэтому лиц с генотипом TtAaBbFF и TТаabbFF можно считать группой риска по развитию БА.

В четвертой главе «**Фенотипические особенности течения бронхиальной астмы в период обострения в зависимости от генотипа**» приведены результаты исследований ФВД у пациентов с учетом типирования генов *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR*.

В результате исследования показателей ФВД с учетом типирования гена *IL-6* установлено, что при поступлении показатели индекса Тиффно у пациентов с различными вариантами генотипов по гену *IL-6* достоверно не различались ( $p=0,76$ ). Показатели ОФВ1 исходно также не имели достоверных различий ( $p=0,514$ ). Не выявлено достоверных различий показателей индекса Тиффно ( $p=0,869$ ) и ОФВ1 ( $p=0,993$ ) на 7-е сутки у пациентов с БА в зависимости от генотипа (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика показателей ФВД с учетом типирования гена *IL-6* (Ме (25 перцентиль; 75 перцентиль))

Полиморфный генотип	Индекс Тиффно, %		ОФВ1, %	
	при поступлении	7-е сутки лечения	при поступлении	7-е сутки лечения
GG (n=20)	74,2 (54,0; 87,2)	81,0 (69,4; 94,8)	61,0 (43,0; 81,0)	77,0 (56,0; 94,0)*
GC (n=31)	68,7 (63,6; 76,2)	80,0 (72,9; 84,0)*	63,0 (51,0; 75,0)	76,0 (58,0; 85,0)*
CC (n=11)	76,8 (59,5; 85,5)	76,5 (69,6; 83,8)	72,0 (51,0; 86,0)	73,0 (62,0; 85,0)

Примечание – \* достоверное различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным показателем.

У пациентов с полиморфным генотипом GC происходит достоверное увеличение индекса Тиффно и ОФВ1 на 7-е сутки лечения ( $p=0,007$ ,  $p=0,012$  соответственно). У пациентов с полиморфным генотипом GG наблюдается достоверное увеличение ОФВ1 на 7-е сутки лечения ( $p=0,026$ ), показатель индекса Тиффно значимо не изменяется ( $p=0,28$ ). У пациентов с полиморфным генотипом CC не наблюдается достоверного увеличения показателей

ФВД (индекс Тиффно, ОФВ1) на 7-е сутки лечения ( $p=0,534$ ,  $p=0,241$  соответственно).

При проведении анализа показателей ФВД с учетом типирования гена *GSTM* было выявлено, что индекс Тиффно при поступлении у пациентов с «нулевым» генотипом по гену (0/0) и у пациентов, содержащих в генотипе хотя бы один неделетированный аллель данного гена (+/+ и +/0), достоверно не различался ( $p=0,135$ ). Показатель ОФВ1 при поступлении у пациентов с генотипом 0/0 по гену *GSTM* и у пациентов с генотипами +/+ и +/0 также не имел достоверных различий ( $p=0,768$ ). На 7-е сутки лечения выявлены достоверные различия показателя индекса Тиффно у пациентов с генотипом 0/0 по сравнению с пациентами с генотипами +/+ и +/0 ( $p=0,01$ ). Показатель ОФВ1 на 7-е сутки лечения не имел достоверных различий у пациентов с генотипом 0/0 и генотипами +/+ и +/0 по гену *GSTM* ( $p=0,889$ ) (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика показателей ФВД с учетом типирования генов *GSTM* и *GSTT* (Me (25 перцентиль; 75 перцентиль))

Полиморфный генотип	Индекс Тиффно, %		ОФВ1, %	
	при поступлении	7-е сутки лечения	при поступлении	7-е сутки лечения
<i>GSTM</i> +/+ и +/0 (n=33)	70,1 (65,0; 80,0)	74,7 (69,0; 85,0)*	67,0 (48,0; 78,0)	75,0 (65,0; 92,0)*
<i>GSTM</i> 0/0 (n=35)	74,4 (64,8; 90,5)	83,9 (74,7; 95,9)*	64,0 (54,0; 86,0)	80,0 (54,0; 90,0)*
<i>GSTT</i> +/+ и +/0 (n=54)	70,6 (62,6; 85,5)	80,4 (69,6; 88,1)*	63,0 (42,0; 80,0)	77,0 (62,0; 86,0)*
<i>GSTT</i> 0/0 (n=14)	80,5 (73,7; 85,1)	84,5 (74,8; 94,1)	75,0 (63,0; 85,0)	82,0 (60,0; 99,0)

Примечание – \* достоверное различие ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходным показателем.

У пациентов с генотипом 0/0 по гену *GSTT* и у пациентов с генотипами +/+ и +/0 исходные индексы Тиффно и величины ОФВ1 достоверно различались ( $p=0,009$  и  $p=0,018$  соответственно). На 7-е сутки лечения индекс Тиффно и ОФВ1 в данных группах достоверно не различались ( $p=0,418$  и  $p=0,733$  соответственно).

При проведении статистического анализа показателей ФВД с учетом генотипирования по гену *GSTM* было установлено, что у пациентов с полиморфными генотипами *GSTM* +/+ и +/0 наблюдается достоверное увеличение индекса Тиффно и ОФВ1 на 7-е сутки лечения ( $p=0,013$ ,  $p=0,001$  соответственно). У пациентов с полиморфным генотипом *GSTM* 0/0 также наблюдается достоверное увеличение индекса Тиффно и ОФВ1 на 7-е сутки лечения ( $p=0,025$ ,  $p=0,019$  соответственно). У пациентов с полиморфными генотипами *GSTT* +/+ и +/0 отмечается достоверное увеличение индекса Тиффно и ОФВ1 на 7-е сутки лечения ( $p=0,002$ ,  $p=0,001$  соответственно). У пациентов с полиморфным генотипом *GSTT* 0/0 не наблюдается достовер-

ного увеличения показателей ФВД (индекса Тиффно и ОФВ1) ( $p=0,152$ ,  $p=0,328$  соответственно).

При исследовании показателей ФВД с учетом типирования гена *CTLA4* было установлено, что исходно показатели ОФВ1 и индекса Тиффно у пациентов с генотипами GG, GA и AA гена *CTLA4* достоверно не различались ( $p=0,541$  и  $p=0,711$  соответственно). На 7-е сутки показатели ОФВ1 и индекса Тиффно также достоверно не различались ( $p=0,372$  и  $p=0,655$  соответственно) (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика показателей ФВД с учетом типирования гена *CTLA4*

Полиморфный генотип	Индекс Тиффно, %		ОФВ1, %	
	1-е сутки лечения	7-е сутки лечения	1-е сутки лечения	7-е сутки лечения
GG (n=16)	72,0 (57,5; 82,5)	75,3 (69,9; 84,9)	64,0 (37,0; 72,0)	74,0 (54,0; 82,0)
GA (n=34)	71,7 (66,2; 85,7)	81,3 (70,0; 96,2)*	61,0 (51,0; 83,0)	76,0 (59,0; 94,0)*
AA (n=21)	73,6 (63,0; 85,4)	83,6 (69,8; 86,0)	70,0 (52,0; 85,0)	83 (72,0; 93,0)*

Примечание – \* достоверное различие ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходным показателем.

Установлено, что у пациентов с полиморфным генотипом GA наблюдается достоверное увеличение ОФВ1 и индекса Тиффно на 7-е сутки лечения по сравнению с исходным показателем ( $p=0,02$  и  $p=0,007$  соответственно). У пациентов с полиморфным генотипом AA наблюдается достоверное увеличение ОФВ1 на 7-е сутки лечения ( $p=0,007$ ) и отсутствие изменений индекса Тиффно ( $p=0,084$ ). У пациентов с БА с полиморфным генотипом GG не отмечается достоверного изменения показателей ФВД (индекс Тиффно, ОФВ1) на 7-е сутки лечения ( $p=0,234$ ,  $p=0,083$  соответственно).

Проанализированы результаты исследования ФВД у пациентов с БА на 1-е и 7-е сутки лечения, учитывая результаты исследования полиморфизма гена *VDR*. Были сформированы 2 группы: пациенты с генотипами риска TtAaBbFF и TTaabbFF (группа риска) и пациенты с иными вариантами генотипов (группа сравнения) (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика показателей ФВД с учетом типирования *VDR*-гена

Полиморфный генотип	Индекс Тиффно, %		ОФВ1, %	
	при поступлении	7-е сутки лечения	при поступлении	7-е сутки лечения
Группа риска (n=18)	68,3 (64,7; 74,3)	72,9 (64,4; 75,1)	61,0 (54,0; 76,0)	74,0 (58,0; 89,0)
Группа сравнения (n=52)	74,5 (64,1; 86,7)	83,8 (70,8; 90,2)*	69,0 (47,0; 83,0)	78,0 (63,0; 92,0)*

Примечание – \* достоверное различие ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходным показателем.

Показатели индекса Тиффно и ОФВ1 при поступлении у пациентов группы риска и группы сравнения достоверно не различались ( $p=0,216$  и

$p=0,675$  соответственно). На 7-е сутки лечения индекс Тиффно у пациентов группы риска был достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения ( $p=0,023$ ). Между показателями ОФВ1 на 7-е сутки лечения достоверных различий в группе сравнения и группе риска не отмечалось ( $p=0,404$ ). У пациентов группы сравнения выявлено достоверное увеличение индекса Тиффно и ОФВ1 на 7-е сутки лечения ( $p=0,003$ ,  $p=0,001$  соответственно). У пациентов группы риска не отмечается достоверного увеличения показателей ФВД (индекс Тиффно, ОФВ1) в динамике лечения ( $p=0,199$ ,  $p=0,107$  соответственно).

Отсутствие достоверного увеличения показателей ФВД (ОФВ1, индекс Тиффно) на 7-е сутки лечения ( $p>0,05$ ) у пациентов с генотипом СС по гену *IL-6*, генотипом *GSTT1* 0/0 и генотипом GG генотипом по гену *CTLA4*, генотипами TtAaBbFF и TTaabbFF по *VDR*-гену может свидетельствовать об особенностях патогенеза БА в зависимости от генотипа пациента.

В пятой главе «Исследование показателей ФВД и уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов с бронхиальной астмой с учетом типирования» приведены результаты исследований уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в динамике лечения, с учетом генотипа и в зависимости от возраста; анализ показателей ФВД с учетом типирования гена *TNF- $\alpha$* .

У пациентов с БА с генотипом, содержащим аллель риска А, уровень сывороточного ФНО- $\alpha$  на 7-е сутки лечения в возрасте до 45 лет значимо выше, чем у пациентов 45 лет и старше.

С учетом результатов исследования полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  на выборке пациентов с БА проанализированы результаты исследования ФВД при поступлении и на 7-е сутки лечения (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика показателей ФВД с учетом типирования гена *TNF- $\alpha$*

Полиморфный генотип	Индекс Тиффно, %		ОФВ1, %	
	при поступлении	7-е сутки лечения	при поступлении	7-е сутки лечения
AG и AA (n=17)	66,0 (51,7; 78,2)	82,7 (69,0; 87,6)*	61,0 (43,0; 68,0)	72,0(54,0; 84,0)*
GG (n=46)	72,9 (65,0; 87,4)	76,6 (70,0; 87,6)	66,0 (52,0; 81,0)	77,0(62,0; 86,0)

Примечание – \* достоверные различия ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходным показателем.

Исходно показатели ОФВ1 и индекса Тиффно у пациентов с генотипами, содержащими аллель А (AG и AA), и генотипом GG по гену *TNF- $\alpha$*  не имели достоверных различий ( $p=0,491$  и  $p=0,234$  соответственно). На 7-е сутки показатели ОФВ1 и индекса Тиффно также достоверно не различались ( $p=0,836$  и  $p=0,823$  соответственно). Установлено, что у пациентов с полиморфными генотипамм AG и AA наблюдается достоверное увеличение показателей ФВД (индекс Тиффно, ОФВ1) на 7-е сутки лечения ( $p=0,017$ ,  $p=0,002$  соответственно). У пациентов с генотипом GG не наблюдается до-

стоверного увеличения индекса Тиффно и ОФВ1 на 7-е сутки лечения ( $p=0,394$ ,  $p=0,293$  соответственно).

Для исследования показателей ФВД у пациентов с генотипом AG (генотип риска по литературным данным) было сформировано 2 группы пациентов: до 45 лет и 45 лет и старше (согласно возрастной классификации ВОЗ) (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика показателей ФВД у пациентов с генотипом AG

Возраст пациентов	Индекс Тиффно,%		ОФВ1,%	
	при поступлении	7-е сутки лечения	при поступлении	7-е сутки лечения
До 45 лет (n=8)	78,8 (72,4; 86,0)	87,9 (85,9; 91,3)*	68,0 (61,0; 82,0)	83,0 (80,0; 96,0)*
45 лет и старше (n=7)	55,0(48,6; 66,0)	69,0 (60,0; 83,1)	50,0 (35,0; 63,0)	58,0 (53,0; 75,0)

Примечание – \* достоверные различия ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходным показателем.

У пациентов с неблагоприятным генотипом (AG) в возрасте до 45 лет отмечается достоверное увеличение индекса Тиффно и ОФВ1 на 7-е сутки лечения ( $p=0,028$ ,  $p=0,017$  соответственно). В группе пациентов с данным генотипом в возрасте 45 лет и старше не отмечается достоверного увеличения показателей ФВД на 7-е сутки лечения ( $p=0,128$ ,  $p=0,063$  соответственно).

Анализ уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови показал, что у пациентов с БА в динамике лечения значимо не изменился ( $p=0,676$ ). Достоверной корреляционной связи между содержанием ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови пациентов и стажем болезни ( $R= -0,07$ ,  $p=0,566$ ), а также формой БА ( $R= -0,01$ ,  $p=0,902$ ) обнаружено не было. При исследовании уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови с учетом типирования данного гена не установлено статистически значимых различий уровней ФНО- $\alpha$  у пациентов с генотипами, содержащими и не содержащими аллель риска A ( $p=0,403$ ).

Обнаружено отсутствие достоверной корреляционной связи между уровнем ФНО- $\alpha$  и приемом ГКС как среди носителей аллеля риска A ( $R= -0,24$ ,  $p=0,323$ ), так и среди пациентов с генотипом GG ( $R=0,1$ ,  $p=0,452$ ). Не было обнаружено связи уровня ФНО- $\alpha$  с приемом антибактериальных препаратов как в группе пациентов с генотипом GG ( $R= -0,01$ ,  $p=0,984$ ), так и у пациентов с генотипами AG и AA ( $R=0,24$ ,  $p=0,352$ ).

Анализ уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови пациентов с БА в зависимости от возраста установил отрицательную корреляционную связь между уровнем ФНО- $\alpha$  на 7-е сутки госпитализации и возрастом ( $R= -0,66$ ,  $p=0,005$ ) в группе пациентов с генотипами, содержащими аллель риска A. Подобная связь не проявилась у пациентов с генотипом GG ( $p>0,05$ ). Учитывая, что корреляционная связь между возрастом пациента и стажем болезни ни в одной из двух групп пациентов с различными генотипами не являлась достоверной



( $p > 0,05$ ), был сделан вывод, что уровни ФНО- $\alpha$  связаны с возрастом людей, у которых в генотипе содержится полиморфный аллель -308А. У этих пациентов в молодом возрасте можно предположить усиленный синтез данного цитокина. Установлено, что на 7-й день госпитализации у более молодых обследуемых уровень ФНО- $\alpha$  составил 33,4 (24,3; 282,8) пг/мл, в старшей возрастной группе – 12,6 (4,4; 20,0) пг/мл ( $p = 0,008$ ).

Шестая глава «**Влияние витамина D на течение бронхиальной астмы**» содержит результаты исследований иммунологических показателей, показателей ФВД, содержания кальция и цинка в образцах биосубстратов (кровь, волосы), показателей психоэмоционального состояния по тесту «САН», показателя теста контроля над астмой у пациентов с БА, получавших стандартное лечение, согласно протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь (группа сравнения), и пациентов, в схему лечения которых был включен витамин D (аквадетрим) (основная группа).

Исследования иммунологических показателей в динамике лечения в основной группе пациентов и в группе сравнения показали, что исходно уровень IgG в основной группе составил 41,5 (34,9; 45,1) мг/мл и достоверно отличался от уровня данного иммуноглобулина в группе сравнения – 12,4 (9,8; 37,4) ( $p = 0,005$ ). После лечения уровень IgG в основной группе составил 23,5 (20,7; 32,8) мг/мл и достоверно отличался от уровня IgG в группе сравнения – 9,3 (6,8; 27,4) ( $p = 0,021$ ). Уровень IgE в основной группе и группе сравнения не имел достоверных различий до (160,8 (106,8; 235,3) МЕ/мл, 127,4 (76,5; 312,2) МЕ/мл) и после лечения (93,3 (22,4; 129,6) МЕ/мл, 124,6 (53,0; 189,0) МЕ/мл ( $p = 0,936$  и  $p = 0,325$  соответственно). Установлено достоверное снижение уровней IgG и IgE после проведенного лечения в основной группе ( $p = 0,028$ ,  $p = 0,002$  соответственно) и в группе сравнения ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,015$  соответственно).

Анализ показателей ФВД (индекс Тиффно, ОФВ1) в динамике лечения в основной группе и группе сравнения установил, что на начало лечения индексы Тиффно и ОФВ1 в обеих группах достоверно не различались ( $p = 0,792$  и  $p = 0,280$  соответственно). После лечения индекс Тиффно в основной группе был достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,04$ ). Показатели ОФВ1 после лечения в сравниваемых группах достоверно не различались ( $p = 0,177$ ).

Величина индекса Тиффно в группе сравнения на фоне лечения изменилась недостоверно ( $p = 0,12$ ). В основной группе отмечалась достоверная положительная динамика индекса Тиффно после проведенного лечения ( $p = 0,006$ ).

Величина ОФВ1 достоверно повысилась как в основной группе, так и в группе сравнения ( $p = 0,007$  и  $p = 0,014$  соответственно) (таблица 7).

Таблица 7 – Динамика показателей ФВД

Группы	Индекс Тиффно, %		ОФВ1, %	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная группа (n=21)	76,0 (59,5; 85,0)	87,0 (80,0; 95,0)*	78,0 (51,0; 86,0)	82,0 (76,0; 105,0)*
Группа сравнения (n=18)	73,0 (70,0; 81,3)	77,0 (69,5; 82,8)	61,0 (45,0; 83,5)	80,0 (60,5; 96,0)*

Примечание – \* достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным показателем.

При исследовании содержания Са в образцах волос и цельной крови в основной группе и группе сравнения выявлено недостоверное снижение уровня кальция в крови на фоне лечения БА (в основной группе  $p=0,087$ , в группе сравнения  $p=0,483$ ). Содержание кальция в волосах на фоне лечения в основной группе и группе сравнения увеличилось, но изменения были недостоверными ( $p=0,422$  и  $p=0,261$  соответственно) (таблица 8).

Таблица 8 – Содержание Са в образцах биосубстратов у пациентов с бронхиальной астмой

Группы	Содержание Са в крови до лечения, мг/кг	Содержание Са в крови после лечения, мг/кг	Содержание Са в волосах до лечения, мг/кг	Содержание Са в волосах после лечения, мг/кг
Основная группа (n=13)	65,6 (59,7; 83,6)	60,3 (59,0; 62,5)	2030,2 (1454,8; 3145,0)	2707,6 (1038,1; 3118,7)
Группа сравнения (n=9)	68,0 (63,0; 75,3)	64,9 (60,3; 77,6)	1942,9 (807,6; 3150,2)	2407,9 (1619,3; 3120,5)

У пациентов с БА на фоне традиционного лечения не наблюдалось достоверного изменения уровня цинка в цельной крови ( $p=0,484$ ) и в волосах ( $p=0,515$ ). Содержание цинка в цельной крови и волосах у пациентов с БА, с включением в схему лечения витамина D, также достоверно не изменялось ( $p=0,152$ ,  $p=0,263$  соответственно) (таблица 9).

Таблица 9 – Содержание Zn в образцах биосубстратов у пациентов с бронхиальной астмой

Группы	Содержание цинка в крови до лечения, мг/кг	Содержание цинка в крови после лечения, мг/кг	Содержание цинка в волосах до лечения, мг/кг	Содержание цинка в волосах после лечения, мг/кг
Основная группа (n=13)	6,9 (6,4; 7,2)	6,6 (5,6; 7,2)	159,1 (141,1; 230,1)	147,0 (104,5; 211,1)
Группа сравнения (n=9)	6,7 (5,9; 7,5)	7,0 (6,4; 7,4)	138,12 (105,1; 175,5)	144,1 (132,6; 174,9)

Для оценки эмоционального состояния в динамике лечения в основной группе и группе сравнения был использован опросник «САН» в начале лечения и на 31-й день лечения (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты теста «САН» в основной группе и группе сравнения

Шкала	Основная группа (в баллах)		Группа сравнения (в баллах)	
	исходно	через месяц	исходно	через месяц
Самочувствие	3,9 (2,6;5,0)	6,1 (4,4;6,6)*	3,0 (2,2;4,9)	4,0 (3,1;5,5)
Активность	4,7 (3,6;5,3)	5,6 (4,8;6,3)	4,0 (3,2;5,2)	5,0 (4,1;5,4)
Настроение	5,5 (4,1;6,1)	6,3 (5,5;6,7)*	4,4 (3,1;5,0)	4,8 (4,4;5,8)
Итоговый балл	4,6 (3,1;5,8)	6,2 (5,4;6,5)*	3,8 (2,6;4,9)	4,7 (3,8;5,5)

Примечание – \*  $p < 0,05$  при сравнении соответствующего показателя в основной группе.

В результате анализа установлено, что на начало лечения группы не различались достоверно по величине шкал ( $p > 0,05$ ). На 31-й день лечения произошло достоверное увеличение балльных оценок по шкалам «Самочувствие» ( $p = 0,004$ ) и «Настроение» ( $p = 0,001$ ), а также значимо выросла «Итоговая оценка» ( $p = 0,001$ ) в основной группе.

Для оценки контроля над астмой в динамике лечения в основной группе и группе сравнения использовали тест АСТ.

Установлено, что на начало лечения результаты тестирования в обеих группах достоверно не различались (основная группа – 9 (8; 9) баллов, группа сравнения – 8 (7; 9) баллов) ( $p = 0,27$ ). На 31-е сутки лечения итоговый балл по тесту АСТ в основной группе составил 22 (21; 22) балла и был достоверно выше, чем в группе сравнения (16 (15; 17) баллов) ( $p < 0,001$ ).

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что включение витамина D в схему лечения пациентов с БА приводит к достоверному увеличению индекса Тиффно ( $p = 0,006$ ), балльных оценок теста «САН» по шкалам («Самочувствие» –  $p = 0,004$ , «Настроение» –  $p = 0,001$ , «Итоговый балл» –  $p = 0,0005$ ), показателя контроля над астмой (тест АСТ) ( $p < 0,001$ ) на 31-й день лечения в отличие от группы сравнения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Выявлены достоверные различия распределения частот генотипов VDR-гена TtAaBbFF ( $\chi^2 = 7,3$ ,  $p = 0,007$ ; ОШ=2,4 (1,25; 4,48)) и TТаabbFF ( $\chi^2 = 10,0$ ,  $p = 0,002$ ; ОШ=3,3 (1,51; 7,05)) у пациентов с БА и жителей Республики Беларусь. Поэтому лиц с генотипом TtAaBbFF и TТаabbFF можно считать группой риска по развитию БА [1, 4, 8, 9].

2. Проведенное типирование пациентов с БА и жителей Республики Беларусь не выявило достоверных отличий в распределении частот генотипов

AA ( $\chi^2=0,51$ ,  $p=0,479$ , ОШ=2,7 (0,55; 13,24)), AG ( $\chi^2=0,54$ ,  $p=0,464$ , ОШ=0,8 (0,47; 1,42)), GG ( $\chi^2=0,18$ ,  $p=0,674$ , ОШ=0,7 (0,66; 1,92)) и аллелей А (ОШ=0,9 (0,49; 1,89) и G (ОШ=1,0 (0,53; 2,02) ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,927$ ) гена *TNF- $\alpha$* , частот генотипов и аллелей генов *GSTM* и *GSTT* ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,9333$ ,  $\chi^2=0,47$ ,  $p=0,492$  соответственно), частот генотипов AA ( $\chi^2=0,07$ ,  $p=0,801$ , ОШ=1,1 (0,67; 1,69)), GG ( $\chi^2=0,78$ ,  $p=0,377$ , ОШ=1,3 (0,75; 2,16)) и аллелей А (ОШ=0,9 (0,62; 1,46) и G (ОШ=1,1 (0,68; 1,62) ( $\chi^2=0,05$ ,  $p=0,823$ ) гена *CTLA4* [1].

3. У пациентов с полиморфным вариантом СС гена *IL-6*, генотипом *GSTT1* 0/0, полиморфным вариантом GG гена *CTLA4*, генотипами TtAaBbFF и TТаabbFF *VDR*-гена не наблюдалось достоверного увеличения показателей ФВД (индекс Тиффно, ОФВ1) на 7-е сутки лечения ( $p>0,05$ ), что может свидетельствовать о фенотипических особенностях течения БА в период обострения в зависимости от генотипа [3, 11].

4. У пациентов с БА в возрасте до 45 лет с генотипом, содержащим аллель А гена *TNF- $\alpha$* , индекс Тиффно и ОФВ1 на 7-е сутки лечения достоверно увеличились ( $p=0,028$ ,  $p=0,017$  соответственно). При этом уровень сывороточного ФНО- $\alpha$  у пациентов в возрасте менее 45 лет на фоне лечения значительно выше ( $p=0,008$ ), чем у пациентов 45 лет и старше [2, 5].

5. Включение витамина D в схему лечения пациентов с БА вне зависимости от генотипа повышает эффективность лечения: наблюдается достоверное увеличение индекса Тиффно ( $p=0,04$ ), показателей психоэмоционального состояния по тесту САН («Самочувствие» –  $p=0,004$ , «Настроение» –  $p=0,001$ , «Итоговый балл» –  $p=0,0005$ ) и результатов теста контроля над астмой (АСТ –  $p<0,001$ ) на 31-й день лечения. У пациентов, получавших традиционное лечение, не наблюдалось статистически значимой динамики указанных выше показателей [6, 7, 8, 10, 12].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. С целью выявления лиц, предрасположенных к развитию БА, следует проводить типирование гена *VDR* у населения. Лиц с генотипами TtAaBbFF и TТаabbFF гена *VDR* считать группой риска по развитию БА.

2. С целью индивидуального подхода к лечению пациентов с БА целесообразно проводить типирование генов *IL-6*, *CTLA*, *GSTT*, *GSTM*, *VDR*, *TNF- $\alpha$* . Генотипы СС гена *IL-6*, *GSTT1* 0/0, GG гена *CTLA4*, GG гена *TNF- $\alpha$* , TtAaBbFF и TТаabbFF *VDR*-гена могут служить предикторами резистентности к стандартной терапии.

3. Для повышения эффективности лечения пациентов с БА рекомендовано добавлять к стандартной схеме лечения БА витамин D (аквадетрим) в дозе 3000 МЕ в течение 30 дней. Разработан метод лечения бронхиальной астмы с включением в схему лечения витамина D [12].

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в рецензируемых журналах**

1. Дударева, Н.И. Генотипирование больных бронхиальной астмой по ряду полиморфных генов / Н.И. Дударева // Наука и инновации. – 2010. – № 11. – С. 41–44.
2. Дударева, Н.И. Содержание альфа фактора некроза опухоли у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой / Н.И. Дударева // Здоровоохранение. – 2012. – № 7. – С. 13–16.
3. Функция внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой с учетом генетического полиморфизма / Н.И. Дударева, О.Г. Левданский, А.М. Шимкевич, Е.А. Аксенова, Н.Г. Даниленко, Л.Н. Денчук // Здоровоохранение. – 2013. – № 6. – С. 4–6.

### **Статьи в научных сборниках и материалах конференций**

4. Сравнительный анализ частот гаплотипов гена рецептора витамина D в белорусской популяции и в группах больных / Е.А. Аксенова, А. Сильванович, А. Михайловская, А.В. Солнцева, З.В. Забаровская, О. Забаровская, Н.И. Дударева, Л.В. Вязова, М. Лагун, Н.Г. Даниленко // Генетическая и регенеративная медицина: проблемы и перспективы : тез. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Киев, 14–15 окт. 2010 г. [опубл. в журн.] Журн. академії мед. наук України. – 2010. – Т. 16, доп. – С. 14–15.
5. Федорущенко, Л.С. Общая вариабельная иммунная недостаточность: возможные клинические варианты течения / Л.С. Федорущенко, Н.И. Дударева, Г.Н. Полевечко // Современные методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. терапии БелМАПО, Минск, 3 дек. 2010 г. – Минск, 2010. – С. 275–278.
6. Дударева, Н.И. Влияние витамина D на течение неконтролируемой бронхиальной астмы / Н.И. Дударева // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних заболеваний : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию кафедры госпитальной терапии, Гродно, 12 окт. 2012 г. – Гродно, 2012. – С. 94–97.
7. Дударева, Н.И. Особенности VDR-генотипа у белорусских пациентов с бронхиальной астмой и влияние витамина D на течение заболевания / Н.И. Дударева, Е.А. Аксенова, Н.Г. Даниленко // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. – Минск, 2012. – Вып. 20. – С. 30–40.
8. Полиморфизм гена рецептора витамина D в популяции белорусских пациентов с бронхиальной астмой / Н.И. Дударева, Л.В. Маслова, Н.Г. Давыденко, Е.А. Аксенова // Борьба с неинфекционными заболеваниями в рам-

ках реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь : материалы Респ. науч.-практ. конф., Минск, ноябрь 2012 г. – Минск, 2012. – С. 81–85.

### **Инструкции**

9. Метод определения риска развития профессионально и производственно обусловленных заболеваний органов дыхания : инструкция по применению № 177-1212 : утв. МЗ Респ. Беларусь 20.12.2012 / ГУ РНПЦ гигиены ; УЗ 10-я клин. б-ца ; сост. Е.В. Амельченко, Т.М. Рыбина, В.П. Исачкин, О.С. Омеляненко, И.С. Асаенок, Н.И. Дударева, Н.И. Саевич, Ж.С. Иванова, Л.Н. Денчук. – Минск, 2012. – 13 с.

10. Метод оценки нарушений эндоэлементного статуса человека в условиях воздействия химических факторов производственной среды : инструкция по применению № 018-1112 : утв. МЗ Респ. Беларусь 12.12.2012 / ГУ РНПЦ гигиены ; сост. В.А. Зайцев, Т.М. Рыбина, А.А. Плешкова, М.Н. Корсеко, Л.Н. Денчук, Е.В. Амельченко, С.И. Семижон, Н.И. Дударева. – Минск, 2012. – 7 с.

11. Метод специфической алерговакцинации пациентов с респираторной грибковой аллергией : инструкция по применению № 114-0812 : утв. МЗ Респ. Беларусь 28.12.2012 / ГУ РНПЦ гигиены ; сост. Т.П. Новикова, Л.П. Титов, Т.В. Барановская, Н.И. Дударева, Г.Н. Полевечко, А.Е. Гончаров, О.О. Янович, И.А. Гончарова, О.О. Серова. – Минск, 2012. – 12 с.

### **Изобретения**

12. Способ лечения неконтролируемой бронхиальной астмы : а.с. № а 20121615 / Н.И. Дударева ; заявл. 26.11.2012 [Электронный ресурс] // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2013. – Режим доступа : <http://www.belgopatent.by>. – Дата доступа : 28.02.2013.

## РЭЗЮМЭ

### Дударова Наталля Іванаўна Асаблівасці цяжэння бронхіальнай астмы ў перыяд абвастрэння ў залежнасці ад генетычнага статусу пацыентаў

**Ключавыя словы:** бронхіальная астма, генатыпаванне, вітамін D.

**Мэта даследавання:** вызначыць паліморфныя варыянты генаў *TNF- $\alpha$* , *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR*, рэзістэнтныя да стандартнага лячэння, і фактары рызыкі развіцця БА для ўдасканалення дыягностыкі і аптымізацыі тэрапіі.

**Метады даследавання:** алергалагічныя, функцыянальныя, лабараторныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна.** Упершыню ў Рэспубліцы Беларусь праведзена тыпаванне пацыентаў з БА па генах *TNF- $\alpha$* , *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR*, што дазволіла вызначыць генатыпы, рэзістэнтныя да стандартнага лячэння, і фактары рызыкі развіцця БА для ўдасканалення дыягностыкі і аптымізацыі тэрапіі. Для павышэння эфектыўнасці лячэння пацыентаў з БА распрацаваны метады лячэння. Устаноўлена, што ўключэнне вітаміна D у схему лячэння пацыентаў з БА па-за залежнасцю ад генатыпа спрыяе паляпшэнню клінічных і функцыянальных паказчыкаў.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** выяўленне схільнасці да развіцця БА, рэзістэнтнасці да стандартнага лячэння.

**Галіна прымянення:** арганізацыі аховы здароўя.

## РЕЗЮМЕ

Дударева Наталья Ивановна

### Особенности течения бронхиальной астмы в период обострения в зависимости от генетического статуса пациентов

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, генотипирование, витамин D.

**Цель исследования:** определить полиморфные варианты генов *TNF- $\alpha$* , *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR*, резистентные к стандартному лечению, и факторы риска развития БА для совершенствования диагностики и оптимизации терапии.

**Методы исследования:** аллергологические, функциональные, лабораторные, статистические.

**Полученные результаты и их научная новизна.** Впервые в Республике Беларусь проведено типирование пациентов с БА по генам *TNF- $\alpha$* , *CTLA4*, *GSTM1*, *GSTT1*, *IL-6*, *VDR*, что позволило определить генотипы, резистентные к стандартному лечению, и факторы риска развития БА для совершенствования диагностики и оптимизации терапии. Для повышения эффективности лечения пациентов с БА разработан метод лечения. Установлено, что включение витамина D в схему лечения пациентов с БА вне зависимости от генотипа способствует улучшению клинических и функциональных показателей.

**Рекомендации по использованию:** выявление предрасположенности к развитию БА, резистентности к стандартному лечению.

**Область применения:** организации здравоохранения.