

# Бронхиальная астма, резистентная к фармакотерапии: почему нет ответа на лечение?

Т.О.Амирова<sup>1</sup> ✉, М.П.Фабрика<sup>2</sup>, Д.Г.Солдатов<sup>3</sup>, И.В.Кунеевская<sup>4</sup>, А.А.Камелева<sup>4</sup>

- <sup>1</sup> Клиника “Laboratoires Reunis, Dr. Amirova”: 119296, Россия, Москва, Ленинский просп., 62 / 1
- <sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени М.Е.Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы»: 121374, Москва, Можайское шоссе, 14
- <sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- <sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

## Резюме

Несмотря на очевидный и простой диагноз, всегда встречаются пациенты, не отвечающие на стандартную терапию. Почему возникает фармакорезистентность? Ответ на этот вопрос неоднозначен, при этом в каждом клиническом случае требуется его внимательное изучение. Представлено клиническое наблюдение за пациенткой с бронхиальной астмой (БА) без вредных привычек и профессиональных вредностей, получавшей адекватную лекарственную терапию. Тем не менее состояние ее ухудшалось от приступа к приступу. При исследовании полного экзоста методом массового параллельного секвенирования (*next generation sequencing* – NGS) определен спектр патогенных мутаций, каждая из которых вносит свой вклад в патологический процесс и фармакорезистентность. Причиной развития заболевания и поддержки патологического процесса, обусловившего развитие БА, стала атопия, обусловленная дисфункцией гена филлагрина (*FLG*). Также выяснилось, что организм пациентки не способен обезвреживать бактериальный флагеллин, воспалительный ответ на него снижен вследствие дефицита *Toll*-подобного рецептора-5 (TLR5) – одного из механизмов развития аллергической БА. Кроме того, у пациентки выявлено снижение кросс-презентации антигенов дендритными клетками, т. е. снижение иммунного ответа в отсутствие инфекции вследствие полной потери функции гена *UNC93B1*. **Заключение.** Таким образом, атопическая реакция на фоне сниженного адаптивного иммунитета привела к развитию тяжелой IgE-ассоциированной аллергии и торпидному течению БА. Этот вывод позволил определить мишень для терапевтического воздействия, которой явилась атопическая сенсibilизация как основное ядро запуска патологических процессов. Для этой цели использовалось моноклональное антитело – омализумаб, обладающей способностью связывать и снижать количество IgE. Благодаря таргетной терапии БА симптоматика была прервана, что позволило добиться полной ремиссии заболевания.

**Ключевые слова:** фармакорезистентная бронхиальная астма, исследование полного экзоста, омализумаб.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Статья опубликована при поддержке компании АО «Генериум».

**Этическая экспертиза.** Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. У пациентки получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Амирова Т.О. и соавт., 2023

Для цитирования: Амирова Т.О., Фабрика М.П., Солдатов Д.Г., Кунеевская И.В., Камелева А.А. Бронхиальная астма, резистентная к фармакотерапии: почему нет ответа на лечение? *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 568–574. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-568-574

# Bronchial asthma resistant to pharmacotherapy: why there is no response to the treatment?

Tatyana O. Amirova<sup>1</sup> ✉, Marina P. Fabrika<sup>2</sup>, Dmitry. G. Soldatov<sup>3</sup>, Irina V. Kuneevskaya<sup>4</sup>, Anastasiya A. Kameleva<sup>4</sup>

- <sup>1</sup> Clinic “Laboratoires Reunis, Dr. Amirova”: Leninskiy prosp. 62/1, 119296, Moscow, Russia
- <sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “City Clinical Hospital named after M.E.Zhadkevich of Moscow Department of Health”: Mozhayskoye shosse 14, Moscow, 121374, Russia
- <sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- <sup>4</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

## Abstract

Despite the obvious and simple diagnosis, in practice we meet patients who do not respond to standard therapy. Why does drug resistance occur? The answer to this question is not unambiguous and requires careful investigation in each clinical case. Here we present a clinical case of a patient with bronchial asthma, who had no bad habits and occupational hazards and received adequate drug therapy. However, her condition worsened from attack to attack. Whole exome sequencing by NGS allowed us to determine the spectrum of pathogenic mutations which contribute to the pathological process and drug resistance. Atopy due to dysfunction of filaggrin gene (*FLG*) triggered the disease and supported the pathological

process that led to bronchial asthma. Furthermore, the patient's body is not able to neutralize the bacterial flaggellin. The inflammatory response is reduced due to a *Toll*-like receptor 5 (TLR5) deficiency. This is one of the mechanisms underlying development of allergic bronchial asthma. In addition, the patient has reduced cross-presentation of antigens by dendritic cells, that is, a reduced immune response in the absence of infection, due to the complete loss of *UNC93B1* gene function. **Conclusion.** Thus, an atopic reaction based on reduced adaptive immunity led to severe IgE allergy and torpid course of bronchial asthma. This conclusion supports atopic sensitization as the target for therapeutic action and the main core of pathological processes. For this purpose, we used a monoclonal antibody omalizumab that is capable of binding and reducing the amount of IgE. Targeted treatment of bronchial asthma made it possible to interrupt the symptoms and achieve complete remission.

**Key words:** drug-resistant asthma, whole exome study, omalizumab.

**Conflict of interests.** There is no conflict of interest.

**Funding.** The article was published with the support of JSC Generium.

**Ethical expertise.** This study was carried out in accordance with Declaration of Helsinki principles. The patient signed a written informed consent to participate in the study.

© Amirova T.O. et al., 2023

For citation: Amirova T.O., Fabrika M.P., Soldatov D.G., Kuneevskaya I.V., Kameleva A.A. Bronchial asthma resistant to pharmacotherapy: why there is no response to the treatment? *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 568–574 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-568-574

В терапевтической практике нередко приходится сталкиваться с ситуациями полиморбидной патологии, когда пациент не отвечает на стандартное лечение. Современные возможности молекулярно-генетического скрининга методом массового полноэкзомного параллельного секвенирования (*next generation sequencing* – NGS) позволяют осуществить глубокий подход к пониманию патологических процессов и в каждом конкретном клиническом случае расширяют способность предсказывать, какие виды лечения эффективны, а какие – нет.

При нормальном фенотипе человека для генерации функционального белка требуется наличие 2 копий гена «дикого» типа. Когда 1 копия гена удалена или содержит мутацию с потерей функции, дозировки нормального продукта, генерируемого одним геном «дикого» типа, для полной функции недостаточно. Это состояние гаплонедостаточности. Патологические состояния, возникающие в результате гаплонедостаточности, обычно вызываются мутациями в генах, кодирующих белки, необходимые в больших количествах, или в генах, кодирующих регуляторные молекулы, концентрации которых точно титруются в организме.

Изменения структуры и функции белков могут являться причиной заболевания или обуславливать особенности его течения, при которых в случае выбора терапевтической стратегии требуется нестандартный подход.

Приводится описание клинического наблюдения за пациенткой с бронхиальной астмой (БА), не отвечающей на стандартную терапию. При проведении полноэкзомного секвенирования (NGS) с анализом нарушенных метаболических путей определен молекулярный «портрет» патологического процесса, что позволило успешно справиться с выбором эффективных терапевтических мероприятий.

### Клиническое наблюдение

Пациентка 1960 года рождения. Клинический диагноз – неконтролируемая БА, атопическая, аспириновая форма. Рецидивирующие бактериальные, грибковые и вирусные инфекции дыхательных путей: гнойно-обструктивный бронхит. Хронический риносинусит. Множественные ангиоотеки. Тяжелый вульгарный псориаз, псориатическая

артропатия. *Herpes zoster*. Хронический гепатит, преходящая портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода I степени. Артериальная гипертензия с повышением артериального давления (АД) до 220 / 150 мм рт. ст. Метаболический синдром (увеличение массы тела, нарушение обмена липидов). Вторичная надпочечниковая недостаточность.

Жалобы на неконтролируемые приступы удушья, одышку; кашель с отделением желто-зеленой мокроты в виде слепков и нитей; затруднение носового дыхания, насморк со слизисто-гнойным отделяемым; генерализованный зуд и жжение кожи; общая слабость; боли в коленных и тазобедренных суставах; подъемы АД до 220 / 150 мм рт. ст. на фоне приема сандиммуна и иммуновенина.

Анамнез заболевания:

- в середине 1990-х гг. после перенесенного сильного эмоционального стресса впервые возникла сухость кожи;
- с 2000 г. – частые гаймориты, бронхиты, при которых требовались массивная антибактериальная терапия, системные глюкокортикостероиды и  $\beta_2$ -агонисты. Через 2 года состоялась клинически выраженная БА. Выявлена аллергия к бытовому и грибковому аллергенам, пенициллину, кондитерским изделиям. Назначена терапия симбикортом 4,5 / 160 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки – без стабильного клинического эффекта. Обострения БА сопровождаются множественными ангиоотеками губ, лица, стоп, гортани;
- с 2003 г. присоединился псориаз, осложнившийся псориатической артропатией.

Получает стандартную антипсориатическую терапию, однако каждое следующее обострение протекает все тяжелее.

Предпринята попытка терапии инфликсимабом (ингибитор фактора некроза опухоли- $\alpha$ ) – без эффекта. Состояние медленно ухудшается. В 2013 г. терапия сандиммуном 900 мг в сутки в течение 2 мес. осложнилась побочными эффектами – подъемом АД до 220 / 150 мм. рт. ст., потерей сознания. Терапию пришлось отменить. В 2013–2015 гг. удалось добиться положительного эффекта по псориазу лечением метотрексатом 15 мг. Однако на фоне приема метотрексата участились обострения БА, синусита, системного кандидоза, *Herpes zoster*. Проводилось лечение изопринозином, зовираксом, фамвиром, орунгалом, флуконазолом. В это же время выявлен гепатоз с признаками преходящей портальной гипертензии, отмечен положительный эффект на лечение гепатопротекторами. Однако одновременно течение псориаза ухудшилось. Терапия иммуномодуляторами, препаратами интерферона – без эффекта. Отмечено нарастание частоты приступов БА. Больная госпитализирована по поводу обострения БА до 2–3 раз в год с временным улучшением.

Анамнез жизни: не курит, никогда не курила. Замужем, имеет сына. Дома 2 собаки. Профессиональных вредностей не отмечено.

Семейный анамнез отягощен – мать страдает БА и бронхоэктазией.

Лекарственная аллергия на пенициллины и цефалоспорины, которая проявляется ангиоотечком лица, гортани.

Клинический анализ крови при поступлении в клинику:

- эозинофилия – от 40 (2007) до 26 % (2018);
- иммуноглобулин (Ig) E – 160–250 МЕ / мл;
- высокий уровень IgG к герпетическим вирусам;
- эозинофильный катионный белок – 160 нг / мл (норма < 24);
- С-реактивный белок – 5,5–22,0 мг / л;
- галактоманнан – 0,49 (норма);
- уровень Ig A, -G, -M, циркулирующих иммунных комплексов – норма;
- IgG к паразитам – отрицательные;

Анализ кала на наличие паразитов – отрицательный.

Ингибиторы С3- и С4-комплемента – отрицательные. Аутоантитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов – отрицательные.

*Мокрота:*

- эозинофилы –  $\geq 50$  в поле зрения;
- спирали Куршмана.

*Посев мокроты:*

- аспергиллы, кандиды и зелениющий стрептококк.

*Спирометрия:*

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 75 %<sub>долж.</sub>;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 50 %;
- ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ – 72 %;
- коэффициент бронходилатации – 16 %;
- остаточный объем легких – 202 %;
- функциональная остаточная емкость легких – 165 %.

*Диффузионная способность легких:*

- 92 % (норма).

По данным компьютерной томографии (КТ) легких выявлен локальный пневмофиброз S4, 10; очаговых и инфильтративных теней нет; по результатам КТ пазух носа – тотальный полипоз пазух носа.

*Ультразвуковое исследование сердца:*

- фракция выброса – 60 %;
- систолическое давление в легочной артерии – 21 мм рт. ст.

При обращении в клинику проведено лечение обострения БА. Назначена базисная терапия – высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов;  $\beta_2$ -агонисты; монтелукаст 10 мг в сутки; плазмаферез; инфликсимаб; цитостатические препараты, иммуномодуляторы, препараты интерферона; антибактериальная терапия, противовирусные и противогрибковые препараты; иммуноглобулин (Ig) G в высоких дозах.

В дальнейшем установлено отсутствие ответа на терапию и ухудшение состояния.

С целью определения молекулярного «портрета» полиморбидной патологии и наиболее оптимальной терапевтической мишени принято решение о проведении NGS всех кодирующих областей экзона.

## Геномный анализ

Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) проводилось при

помощи алгоритма BWA-MEM, качество исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich.

Дедупликация, рекалибровка и поиск нуклеотидных вариаций выполнялись с помощью GATK4+Strelka2, полученный VCF-файл обрабатывался с помощью программы SnpSift (глубина прочтения > 10) и аннотировался с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, M-CAP, REVEL), баз данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional 2019.4, BRCA Exchange.

По результатам исследования полного экзона выявлен пул патогенных мутаций, связанных с фенотипом пациентки (см. таблицу).

По результатам анализа возможного вклада каждой патогенной мутации в развитие патологического процесса сделан вывод о том, что атопия, обусловленная мутацией в гене **филаггрина (FLG)**, стала триггером развития заболевания и поддерживала «атопический марш» к развитию БА.

Комплекс симптомов, наблюдаемых у пациентки, определяется дисфункциональным состоянием гена *FLG*, кодирующем филаггрин. Одна из копий этого гена содержит патогенную (по определению *ClinVar*) мутацию с.7339C>T (p.Arg2447Ter) (R2447X), приводящую к появлению преждевременного стоп-кодона и формированию слишком короткого нефункционального белка. Данная мутация соответствует геному региону высокого покрытия (фрагменты, соответствующие аллелю «дикого» типа ( $n = 257$ ); фрагменты, соответствующие мутантному аллелю ( $T = 171$ )).

Филаггрин – один из ключевых белков эпидермиса. Потеря функции гена *FLG* связана с дезорганизацией нитей кератина, нарушением синтеза ламеллярных телец и архитектоники пластинчатого биослоя (рис. 1).

Филаггрин в норме способствует образованию белково-липидного конверта ороговевающих клеток. Он заменяет плазматическую мембрану при дифференциации кератиноцитов. Образуется барьер, предотвращающий потерю воды и минимизирующий проникновение аллергенов и микроорганизмов. Продукты распада филаггрина способствуют гидратации эпидермиса, тем самым повышая барьерную функцию кожи, вносят вклад в формирование определенной кислотности кожи.

Мутации гена *FLG* – важный генетический фактор риска развития атопического дерматита (АтД). «Атопический марш» – тенденция к развитию пищевой аллергии, БА и аллергического ринита у больных АтД. Мутации гена *FLG* являются фактором риска для каждого шага в пролонгированном процессе – формирования устойчивого АтД, аллергической сенсибилизации, развития БА (тип, связанный с АтД). Мутации гена *FLG* – основной фактор риска развития АтД у пациентов с БА. Обнаруженная у больной мутация p.R501X – одна из наиболее часто встречаю-

Ген	Мутация	Белок	Последствия
<i>FLG</i>	Гетерозиготная мутация с.7339С>Т (p.Arg2447Ter)	Короткий нефункциональный белок филаггрин	Атопия
<i>IGSF3</i>	Гетерозиготная мутация rs139013364	Короткий нефункциональный Ig-подобный мембранный белок, содержащий несколько Ig-подобных доменов V-типа	Тяжелая БА
<i>TLR5</i>	Гетерозиготная мутация R392X, rs5744168)	Очень короткий нефункциональный белок Toll-подобный рецептор-5	Тяжелая БА
<i>UNC93B1</i>	Гомозиготная мутация	Полное отсутствие белка unc-93 homolog B1	Снижение адаптивного ответа на бактериальные инфекции Аллергия
<i>HYDIN</i>	Гетерозиготные мутации	Потеря функций белков ресничек и жгутиков дыхательных путей	Цилиарные дискинезии
<i>DNAH11</i>			
<i>CCDC40</i>			
<i>CARD14</i>	Гетерозиготная мутация (rs11658460)	Активация кератиноцитов и увеличение активности протеина NF-κB	Псориаз

щихся. В европейской популяции у носителей этой мутации шанс заболеть АтД практически в 5 раз выше по сравнению с контролем. По данным исследований продемонстрирована статистически значимая ассоциация мутаций гена *FLG* с БА, но при этом БА сочеталась с АтД [1].

Мутации гена *FLG* играют роль в переходе в хроническое течение заболевания и IgE-сенситизации у пациентов с АтД.

Важно подчеркнуть, что около 40 % носителей мутации гена *FLG* вообще не страдают АтД или БА. Среди здоровых лиц северной Европы частота носительства мутаций достигает 12 % [2].

Присутствие мутаций гена *FLG* недостаточно для реализации АтД и / или Th2-адаптивного иммунного

ответа. Также важны условия, в которых находится кожа. «Кислотная мантия» рогового слоя обладает противомикробным эффектом. При выполнении простых рекомендаций состояние пациентки еще в начале развития заболевания могло бы улучшиться: для предотвращения атопических реакций и запуска астматического каскада пациентке следовало находиться в условиях увлажненного воздуха и обрабатывать кожу кислотной косметикой и увлажнителями, но не щелочной [3] (рис. 2).

Кроме того, для реализации фенотипа атопии необходимы и другие генетические дефекты, которые были обнаружены.

Выявлена патогенная мутация (R392X, rs5744168), het в гене *TLR5* (Toll-подобный рецептор-5), приводящая

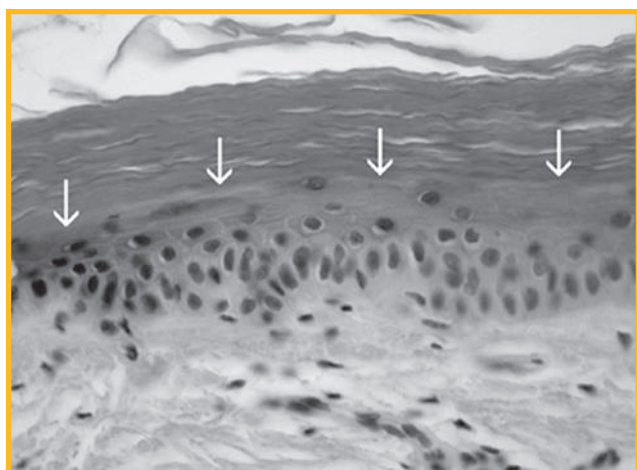


Рис. 1. Гистологическая картина с компактным гиперкератозом и отсутствием зернистого слоя (стрелки). Парафиновый срез, окрашенный гематоксилином и эозином; × 400

Figure 1. Histology with compact hyperkeratosis and absence of a granular layer (arrows). Hematoxylin- and eosin-stained paraffin section; × 400



Рис. 2. Нефункциональный филаггрин. «Кислотная мантия» рогового слоя обладает противомикробным эффектом

Figure 2. Non-functional filaggrin. The “acid mantle” of the stratum corneum has an antimicrobial effect

к появлению преждевременного стоп-кодона и формированию слишком короткого нефункционального белка.

*Toll*-подобный рецептор-5 (TLR5) – это мембранный белок. Как и другие *Toll*-подобные рецепторы, он обеспечивает функционирование врожденного иммунитета. TLR5 распознает патоген-связанные молекулярные структуры. Лигандом для TLR5 является флагеллин – бактериальный белок – главный компонент жгутиков, сходный у многих видов бактерий.

У представленной пациентки функционирует только 1 копия гена *TLR5*. Это часто встречающаяся мутация, однако в данном организме она играет специфическую роль. С одной стороны, рецептор *TLR5* связывает находящийся в домашней пыли бактериальный белок флагеллин, способный запускать механизм аллергической БА. С другой стороны, воспалительный ответ на бактериальный флагеллин снижен, что означает снижение способности к быстрому адаптивному ответу на бактериальные инфекции. При тяжелом течении БА еще больше снижается экспрессия единственной копии гена *TLR5* в легких, что вызывает значительную предрасположенность к легочным инфекциям и их торпидному течению [4].

Выявлена **патогенная мутация (rs139013364), het в гене *IGSF3*** (Ig-суперсемейство, член 3) приводящая к появлению преждевременного стоп-кодона и формированию слишком короткого нефункционального белка. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой Ig-подобный мембранный белок, содержащий несколько Ig-подобных доменов V-типа.

У больной функционирует только 1 копия гена *IGSF3*. В исследованиях, выполненных методом GWAS, этот ген показал себя как 2-й по значимости в связи с тяжелой БА у детей в европейских популяциях (*rs17036023*, *IGSF3*, *p-value* =  $2,04 \times 10^{-7}$ ).

У пациентки снижена кросс-презентация антигенов дендритными клетками, т. е. снижен иммунный ответ при отсутствии инфекции вследствие **патогенной гомозиготной мутации в гене *UNC93B1*** (мутация 3d) с полной потерей его функции [5]. *UNC93B1* (*protein unc-93 homolog B1*) – белок, играющий важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете. Он регулирует передачу сигналов, чувствительных к нуклеотидному сигналу *Toll*-подобного рецептора.

При «кросс-презентации» дендритные клетки активируют адаптивный иммунитет, захватывая аллогенные или собственные клеточно-ассоциированные антигены, а также частично или полностью процессированные чужеродные антигены эффекторами, которые не смогли выполнить свои функции. Предположительно, данные антигены поступают в форме апоптотических клеток или некротического клеточного дебриса [5].

Выявлены гетерозиготные мутации потери функции в генах *HYDIN*, *DNAH11*, *CCDC40*. Все эти гены кодируют белки – компоненты цилий (ресничек или жгутиков), которые представляют собой эволюционно консервативные органеллы, расположенные на апикальной поверхности эукариотических клеток. Все найденные мутации в гомозиготном состоянии опре-

деляют цилиарные дискинезии, сопровождающиеся упорными ринитами. Каждая из этих гетерозиготных мутаций по отдельности «погоды не делает», но в сумме они могут замедлить излечение ринитов и других цилиарных патологий при наличии постоянной или периодической провокации.

Больная является носителем гетерозиготной мутации сдвига рамки считывания в гене *CARD14* (*rs11658460*) – белок 14, содержащий домен рекрутирования каспазы. Гетерозиготные мутации этого гена активируют кластеры генов в кератиноцитах, вызывающих псориаз. Мутации *CARD14* увеличивают активность протеина NF- $\kappa$ B, запуская воспалительные циклы псориаза.

Псориаз оказывает влияние на жизненный цикл клеток, вызывая быстрое созревание в течение всего нескольких дней, что приводит к образованию толстых шелушащихся бляшек. У пациентов с мутацией *CARD14* генная активность увеличена в верхних слоях кожи, чем объясняется шелушение, характеризующее псориаз.

Мутации гена *CARD14* встречаются как при бляшечном псориазе, так и при пустулярной форме псориаза и псориатическом дегенеративном артрите. Мутации *CARD14* самой по себе достаточно для возникновения псориаза. Заболевание возникает при наличии любой инфекции в качестве триггера.

Атопическая реакция на фоне сниженного адаптивного иммунитета привела к развитию тяжелой IgE-аллергии. При массивной антибактериальной терапии погибла нормальная микрофлора, развилась резистентность и усугубился иммунодефицит. Наличие генов-кандидатов атопии и иммунодефицита привело к фенотипической реализации псориаза и БА (рис. 3).

В связи с этим принято решение воздействовать на атопическую сенсibilизацию как основное ядро запуска патологических процессов. Для этой цели



Рис. 3. Взаимосвязь патологических процессов в организме больной

Figure 3. Interconnection of pathological processes in the patient's body

выбран препарат омализумаб. В настоящий момент на территории Российской Федерации зарегистрированы два препарата омализумаба: Ксолар® («Новартис Фарма», Швейцария) и Генолар® (АО «Генериум», Россия).

Омализумаб представляет собой IgG1-κ-антитело, содержащее человеческую структурную основу с определяющими комплементарными участками мышинового антитела, связывающимися IgE. Омализумаб связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором. Таким образом, происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций. При применении препарата у пациентов с атопической БА отмечается заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов.

Пациентка получила 5 инъекций по 300 мг 1 раз в месяц. Улучшение клинического состояния отмечено уже после 1-й инъекции. По окончании курса лечения симптомы БА прекратились. Псориаз вошел в стадию ремиссии. Пациентка вернулась к труду.

## Обсуждение

Казуативных мутаций БА у пациентки не выявлено. Однако при сочетании нескольких патогенных мутаций, определяющих дефектность ряда ключевых белков, запустился каскад иммунопатологических и воспалительных реакций, которые обусловили торпидное течение БА и псориаза.

Возможность «реконструкции» причинно-следственных связей развития патологического процесса обусловлена использованием NGS. В ситуации полиморбидной патологии, когда традиционные диагностические и лечебные подходы не дают необходимого результата, использование NGS позволило идентифицировать мутации, вызывающие заболевания, прогнозировать молекулярный «портрет» текущего патологического процесса и определить мишень терапевтического воздействия.

## Заключение

На сегодняшний момент поиск генов-кандидатов, ответственных за развитие заболеваний, часто осуществляется с использованием стандартных методов генотипирования. Однако из-за отрицательного отбора полиморфизмы, вызывающие тяжелые заболевания, в т. ч. редкие, встречаются с малой аллельной частотой

и могут оставаться неидентифицированными. Кроме того, при стандартном подходе не выявляются мутации в генах-модификаторах, способных значительно изменять фенотипическое проявление заболевания.

NGS по сравнению с моногенным анализом дает возможность идентифицировать мутации в генах, не подвергшихся тестированию ранее ввиду нетипичного клинического проявления. Информация, получаемая из анализа полного экзона, должна стать частью рутинной клинической оценки пациентов с подозрениями на генетические заболевания с неясным диагнозом.

## Литература

1. Sandilands A., Terron-Kwiatkowski A., Hull P.R. et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat. Genet.* 2007; 39 (5): 650–654. DOI: 10.1038/ng2020.
2. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006; 38 (4): 441–446. DOI: 10.1038/ng1767.
3. Lee H.J., Lee N.R., Kim B.K. et al. Acidification of stratum corneum prevents the progression from atopic dermatitis to respiratory allergy. *Exp. Dermatol.* 2017; 26 (1): 66–72. DOI: 10.1111/exd.13144.
4. Montal M. Reconstitution of channel proteins from excitable cells in planar lipid bilayer membranes. *Rev. J. Membr. Biol.* 1987; 98 (2): 101–115. DOI: 10.1007/BF01872123.
5. Maschalidi S., Nunes-Hasler P., Nascimento C.R. et al. UNC93B1 interacts with the calcium sensor STIM1 for efficient antigen cross-presentation in dendritic cells. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 1640. DOI: 10.1038/s41467-017-01601-5.

Поступила: 23.01.23  
Принята к печати: 20.04.23

## References

1. Sandilands A., Terron-Kwiatkowski A., Hull P.R. et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat. Genet.* 2007; 39 (5): 650–654. DOI: 10.1038/ng2020.
2. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006; 38 (4): 441–446. DOI: 10.1038/ng1767.
3. Lee H.J., Lee N.R., Kim B.K. et al. Acidification of stratum corneum prevents the progression from atopic dermatitis to respiratory allergy. *Exp. Dermatol.* 2017; 26 (1): 66–72. DOI: 10.1111/exd.13144.
4. Montal M. Reconstitution of channel proteins from excitable cells in planar lipid bilayer membranes. *Rev. J. Membr. Biol.* 1987; 98 (2): 101–115. DOI: 10.1007/BF01872123.
5. Maschalidi S., Nunes-Hasler P., Nascimento C.R. et al. UNC93B1 interacts with the calcium sensor STIM1 for efficient antigen cross-presentation in dendritic cells. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 1640. DOI: 10.1038/s41467-017-01601-5

Received: January 23, 2023  
Accepted for publication: April 20, 2023

### Информация об авторах / Authors Information

**Амирова Татьяна Олеговна** – врач персонализированной медицины, генетик Клиники «Laboratoires Reunis, Dr. Amirova», член исследовательской группы по изучению системных биологических моделей полигенных заболеваний, аффилированной со Школой системной биологии, Университет Джорджа Мейсона (Фэрфакс, США), руководитель Школы прецизионной метаболомной медицины, Институт PreventAge, член Коалиции персонализированной медицины, преподаватель UniCapital Corp.; тел.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com

**Tatyana O. Amirova**, Doctor of personalized medicine, geneticist at Laboratoires Reunis, Member of polygenic diseases biological modelling research group, affiliated with School of Systems Biology, George Mason University (Fairfax, USA), Head of Precision Metabolic Medicine School, PreventAge Institute; Member of Personalized Medicine Coalition, Faculty member of UCPC; tel.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com

**Фабрика Марина Петровна** – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, врач-консультант Государственного бюджетного учреждения здраво-

охранения города Москвы «Городская клиническая больница имени М.Е.Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 525-17-74; e-mail: fabrikaMP@mail.ru

**Marina P. Fabrika**, Candidate of Medicine, Allergist-Immunologist, Consultant Doctor, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “City Clinical Hospital named after M.E.Zhadkevich of Moscow Department of Health”; tel.: (926) 525-17-74; e-mail: fabrikaMP@mail.ru

**Солдатов Дмитрий Германович** – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-код: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

**Dmitry G. Soldatov**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-code: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

**Кунеевская Ирина Валентиновна** – врач-аллерголог отделения аллергологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-21-05; e-mail: alira73@mail.ru

**Irina V. Kuneevskaya**, Allergist, Department of Allergology, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 965-21-05; e-mail: alira73@mail.ru

**Камелева Анастасия Андреевна** – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-92; e-mail: Yurenkova84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>)

**Anastasiya A. Kameleva**, Candidate of Medicine, Allergist-Immunologist, Consultative and Diagnostic Department, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 465-58-92; e-mail: Yurenkova84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>)

#### Участие авторов

**Амирова Т.О.** – генетический анализ, написание текста (40 %)

**Фабрика М.П.** – лечение, обработка клинических данных (20 %)

**Солдатов Д.Г.** – обсуждение текста рукописи и редактирование (20 %)

**Кунеевская И.В.** – участие в сборе клинических и лабораторных данных (10 %)

**Камелева А.А.** – участие в сборе клинических и лабораторных данных (10 %)

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Amirova T.O.** – genetic analysis, writing text of the manuscript (40%)

**Fabrika M.P.** – treatment, processing of the clinical data (20%)

**Soldatov D.G.** – editing and discussion of the manuscript text (20%)

**Kuneevskaya I.V.** – collection of clinical and laboratory material (10%)

**Kameleva A.A.** – collection of clinical and laboratory material (10%)

All authors made a significant contribution to preparing of the article, read and approved the final version before publication.