

УДК 616.248-053.2:575.113]-083.98

Н.В. Банадига, С.Б. Волошин

Невідкладна терапія бронхіальної астми у дітей з урахуванням клінічних аспектів перебігу та поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», Україна
SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.8(80):65-69; doi 10.15574/SP.2016.80.65

Мета — дослідити особливості поліморфізму Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторів у дітей з різними клінічними варіантами бронхіальної астми (БА).

Пацієнти і методи. Проведено детальне клініко-інструментальне обстеження та молекулярно-генетичне дослідження 101 дитини з БА, які були госпіталізовані в лікувальні заклади. Генотипування Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторів проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. За результатами проведеного обстеження серед пацієнтів у 29 (28,71%) хворих встановлено інтермітуючий перебіг БА, у 72 (71,29%) осіб — персистуючий перебіг. Поглиблене вивчення анамнезу захворювання встановило, що серед обстежених пацієнтів майже в половині (45,54%) синдром бронхообструкції вперше дебютував уже в ранньому дитячому віці. У 30 (29,70%) хворих перші симптоми діагностовані у дошкільному віці та лише у 25 (24,76%) бронхообструктивний синдром манифестував у молодшому шкільному віці. У 71 (70,30%) хворого виявлено обтяжений генетичний анамнез. При інтермітуючому перебігу БА виявлено переважання гомозиготного Gly16Gly варіанту (55,17%), в той час як при персистуючому перебігу переважав Arg16Gly генотип гена ADR β_2 -рецепторів.

Порівняння ефективності застосування препаратів невідкладної терапії під час загострення БА показало, що пацієнти з генотипом Arg16Gly гена ADR β_2 -рецепторів краще відповідали на лікарський засіб салбутамол, тоді як для дітей з генотипом Gly16Gly достовірну ефективність мав комбінований бронходилатуючий засіб.

Висновки. Молекулярно-генетичний аналіз встановив, що генотип ADR β_2 -рецепторів має вплив на час виникнення, важкість перебігу БА у дітей, а також визначає групу пацієнтів (генотип Gly16Gly), у яких чутливість β_2 -рецепторів до засобів швидкої дії, а саме β_2 -агоністів короткої дії, швидко виснажується.

Ключові слова: бронхіальна астма, поліморфізм генів, β_2 -адренорецептори, діти.

Вступ

Сучасне розуміння бронхіальної астми (БА) як патології, в основі якої лежить хронічне алергічне запалення, обумовлює застосування ефективної базисної терапії та диференційованої терапії загострення. Відповідно до чинного Протоколу та міжнародних рекомендацій (GINA 2016), препаратами першої лінії при загостренні БА є β_2 -агоністи короткої дії. Однак у клінічній практиці не в усіх хворих саме ці медикаменти дають добрий ефект. Близько 15–20% осіб стикаються з резистентністю до бронходилататорів, що в більшості випадків змушує вже на ранніх етапах лікування використовувати комбіновані препарати, інгаляційні глюкокортикостероїди для купірування нападів [1]. За таких обставин для лікаря амбулаторної практики існує проблема вибору медикаменту невідкладної терапії.

Останніми роками все більше уваги привертає той факт, що варіабельність реакції організму на дію медикаментозних препаратів має генетичну залежність [9]. Ймовірна генетична детермінованість резистентності до терапії при БА розкриває чимало патогенетичних механізмів розвитку захворювання та неконтрольованого перебігу [5]. Фармакогеномні дослідження вказують на генотипові особливості відповіді організму на бронходилататори [2,4]. Тому сучасна концепція фармакодинамічного підходу до лікування БА полягає в аналізі генетичних відмінностей.

Дані окремих досліджень спрямовані на вивчення поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів (ADR β_2 -рецепторів) [3,7,8]. На думку дослідників, цей ген асоційований із несприятливим, неконтрольованим перебігом БА та недостатньо ефективними стандартними методами лікування. Встановлено, що поліморфізм Arg16Gly та Gly27Gln гена

ADR β_2 -адренорецепторів впливає на загальну експресію β_2 -рецепторів і є фактором ризику неконтрольованого перебігу БА у дітей [6]. Результати генотипування поліморфізму Arg16Gly виявили, що пацієнти з гомозиготним варіантом Arg16Arg мають більш виразну бронходилатативну відповідь на β_2 -агоністи короткої дії, ніж хворі з гомозиготним варіантом Gly16Gly за мінорною алеллю [7]. Однак є повідомлення, що при лікуванні важких форм БА з використанням β_2 -агоністів короткої дії спостерігалось швидке виснаження рецепторів у випадку Arg16Arg генотипу, що спонукає до використання комбінованих бронхолітичних засобів [4,8]. Неоднозначні дані літератури спонукали до вивчення особливостей перебігу БА та чутливості до засобів невідкладної терапії з різними варіантами генотипу поліморфізму Arg16Gly гена ADR β_2 -адренорецепторів.

Мета дослідження: дослідити особливості поліморфізму Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторів у дітей з різними клінічними варіантами БА.

Матеріал і методи дослідження

Було проведено детальне клініко-інструментальне та генетично-молекулярне обстеження 101 дитини з БА, які були госпіталізовані в дитячу міську та обласну лікарні. Встановлення діагнозу у пацієнтів узгоджувалось з положеннями наказу № 848 МОЗ України від 08.10.2013 р. і міжнародних рекомендацій (GINA-2015).

Геномну ДНК виділяли з лейкоцитів периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи innuPREP Blood DNA Mini Kit (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифугальних фільтрів. Генотипування заміни аргініну на гліцин у 16 позиції (Arg16Gly) гена β_2 -адренорецепторів (rs1042713) проводили методом

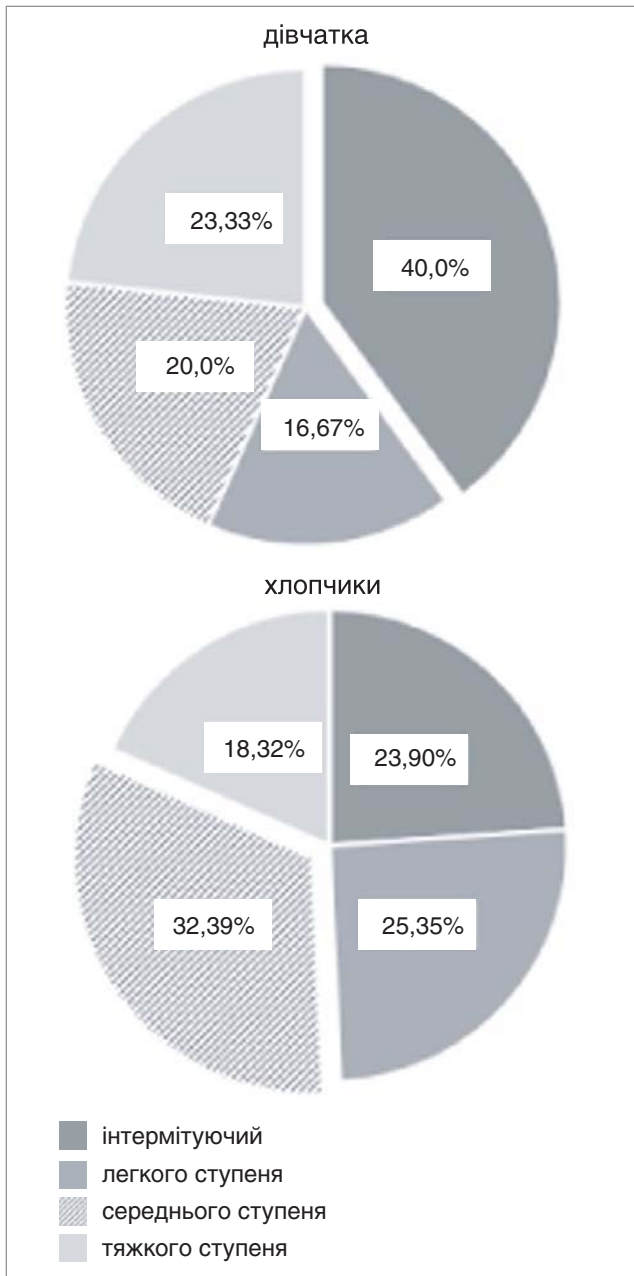


Рис. Залежність ступеня важкості перебігу БА від гендерної ознаки

ПЛР за модифікованим протоколом та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Стан ампліфікаційних та рестрикційних фрагментів аналізували в 2% агарозному гелі.

Статистичний аналіз достовірності отриманих результатів проведений у відділі системних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет

ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті Statsoft STATISTICA. Отримані результати частоти наявності поліморфних варіантів гена $ADR\beta_2$ у досліджуваних групах підлягали статистичному аналізу з використанням χ^2 критерію Пірсона (з поправкою Йетса на безперервність), співвідношення шансів (OR) при 95% довірчому інтервалі (CI), бінарної логістичної регресії (програма SPSS 17.0). Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного обстеження серед пацієнтів у 29 (28,71%) хворих встановлено інтермітуючий перебіг БА, у 72 (71,29%) осіб – персистуючий перебіг. У 23 (22,77%) дітей діагностовано легкий персистуючий перебіг БА, у 29 (28,71%) – середньоважкий перебіг, а у 20 (19,80%) хворих – персистуючий перебіг важкого ступеня. Проведений аналіз гендерної структури засвідчив суттєве переважання хлопчиків (71 (70,30%)), лише третину склали особи жіночої статі (29,70%). У віковій структурі більшість становили діти молодшого шкільного віку (до 12 років) – 58 (57,43%), дещо меншу кількість – старшого шкільного віку (43 (42,57%)). У значній кількості хворих (67 (66,34%)) обстеження проведені в період загострення БА, у частини пацієнтів – при контрольованому перебігу (9 (8,91%)) та у ремісії (25 (24,75%)).

Незважаючи на те, що у статевій структурі переважали особи чоловічої статі (70,30%), чітких гендерних відмінностей, які б обумовлювали важкість перебігу захворювання виявити не вдалось (рис.). Хоча цікавим є той факт, що серед обстежених дівчаток частіше верифікований інтермітуючий перебіг (40,00%), а серед хлопчиків переважали пацієнти із середньоважким персистуючим перебігом (32,39%).

Поглиблене вивчення анамнезу захворювання встановило, що майже у половини (45,54%) обстежених синдром бронхообструкції вперше дебютував уже в ранньому дитячому віці. У 30 (29,70%) хворих перші симптоми діагностовані у віці від 3 до 5 років та лише у 25 (24,76%) бронхообструктивний синдром маніфестував у молодшому шкільному віці. Однак діагноз БА у більшості дітей встановлено значно пізніше, що свідчить про недостатню настороженість лікарів щодо раннього дебюту нозології та потребу у виваженій диференційній діагностиці. Зокрема лише у 26,73% дітей діагноз був верифікований у ранньому віці, у 38 (37,63%) хворих – у дошкільному віці, а у 34 (33,66%) пацієнтів БА діагностовано в молодшому шкільному віці.

Аналіз віку дебюту БА залежно від статевих відмінностей виявив певні тенденції. Так, серед хлопчиків бронхообструктивний синдром маніфестував уже в ранньому віці майже у половині випадків (47,89%), рідше – у дошкільному (у 20 (28,17%) дітей) та молодшому шкільному (у 17 (23,94%) дітей) віці. У 12 (40,00%) дівчаток симптоми бронхообструкції вперше виникали в ранньому віці,

Таблиця 1

Розподіл поліморфізму Arg16Gly гена $ADR\beta_2$ -рецепторів у дітей із різними термінами дебюту БА

| Вік дебюту БА | Arg16Gly гена $ADR\beta_2$ -рецепторів | | | | | | | | | |
|--------------------------|--|-------|----------|-------|----------|-------|----|-------|----|-------|
| | Arg16Arg | | Arg16Gly | | Gly16Gly | | A | | G | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Ранній (n=46) | 7 | 15,22 | 20 | 43,48 | 19 | 41,30 | 34 | 36,96 | 58 | 63,04 |
| Дошкільний (n=30) | 2 | 6,67 | 14 | 46,67 | 14 | 46,67 | 18 | 30,00 | 42 | 70,00 |
| Молодший шкільний (n=25) | 5 | 20,00 | 9 | 36,00 | 11 | 44,00 | 19 | 38,00 | 31 | 62,00 |

Примітка: $p > 0,05$.

Таблиця 2

Значення спадкового фактора у розвитку БА

| Спадковість | Arg16Gly гена ADRβ ₂ -рецепторів | | | | | |
|--|---|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | Arg16Arg | | Arg16Gly | | Gly16Gly | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Обтяжена (n=71) | 9 | 12,68 | 34 | 47,89 | 28 | 39,44 |
| Необтяжена (n=30) | 5 | 16,67 | 9 | 30,00 | 16 | 53,33 |
| Хі-квадрат (χ ²) з поправкою Йетса | 0,05 | | 2,08 | | 1,14 | |
| Співвідношення шансів (OR) | 0,73 | | 2,14 | | 0,57 | |
| Довірчий інтервал (95%CI) | 0,22-2,38 | | 0,86-5,32 | | 0,24-1,35 | |
| Рівень значущості (p) | 0,83 | | 0,15 | | 0,286 | |
| Коефіцієнт спряженості Пірсона (C) | 0,053 | | 0,163 | | 0,127 | |
| Сила зв'язку | несуттєвий | | слабкий | | слабкий | |

Примітка: p>0,05.

Таблиця 3

Оцінка впливу поліморфізму Arg16Gly гена ADRβ₂-рецепторів на важкість перебігу БА у дітей

| Важкість перебігу БА | Arg16Gly гена ADRβ ₂ -рецепторів | | | | | |
|-----------------------|---|-------|----------|-------|----------|-------|
| | Arg16Arg | | Arg16Gly | | Gly16Gly | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Інтермітуючий (n=29) | 2 | 6,90 | 11 | 37,93 | 16 | 55,17 |
| Легкий (n=23) | 3 | 13,04 | 10 | 43,48 | 10 | 43,48 |
| Середньоважкий (n=29) | 6 | 20,69 | 12 | 41,38 | 11 | 37,93 |
| Важкий (20) | 3 | 15,00 | 10 | 50,00 | 7 | 35,00 |

з дещо меншою частотою в дошкільному (у 10 (33,33%) хворих) та молодшому шкільному (у 8 (26,67%) випадках) віці.

Особливу увагу викликає запитання: чи існує взаємозв'язок між часом появи бронхообструктивного синдрому та особливостями поліморфізму Arg16Gly гена ADRβ₂-рецепторів. Дослідження заміни аргініну на гліцин у 16 позиції гена ADRβ₂-рецепторів серед обстежених хворих виявило у 43 (42,57%) пацієнтів Arg16Gly варіант заміни та у 44 (43,56%) дітей – Gly16Gly гомозиготний варіант гена ADRβ₂-рецепторів. Лише у 14 (13,86%) хворих діагностовано гомозиготний Arg16Arg генотип. Тому був проведений статистичний аналіз з метою виявлення можливої асоціації генетичного маркера із терміном дебюту (табл. 1).

Порівняльний аналіз досліджуваних груп з використанням тесту хі-квадрат із двома ступенями свободи не виявив статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів за геном ADRβ₂-рецепторів (p>0,05).

Бронхіальна астма розглядається як мультифакторіальна патологія, однак спадкова схильність має неабияке значення. Проведений у подальшому аналіз виявив обтяжений генетичний анамнез у 71 (70,30%) хворого; лише у третини хворих не спостерігалось алергічних захворювань серед родичів. Найчастіше успадкування БА спостерігалось по материнській (у 39 (54,93%) дітей),

рідше – по батьківській (28,17%) лінії. З однаковою частотою виявлено обтяжену спадковість по обох лініях (у 6 (8,45%) пацієнтів) та серед сибсів (8,45%). Проаналізувавши вплив поліморфізму Arg16Gly гена ADRβ₂-рецепторів на успадкування БА, серед обстежених не виявили достовірних відмінностей (табл. 2), проте за умови спадково залежної БА домінуючим був генотип Arg16Gly, а за відсутності алергічних хвороб у родині – Gly16Gly гена ADRβ₂-рецепторів.

Досліджуючи генотипові відмінності поліморфізму Arg16Gly гена ADRβ₂-рецепторів та їх вплив на важкість перебігу БА, вдалося виявити при інтермітуючому перебігу переважання гомозиготного Gly16Gly варіанту (55,17%), в той час як при персистуючому перебігу переважав Arg16Gly генотип гена ADRβ₂-рецепторів (табл. 3). Гомозиготний Arg16Arg варіант заміни по основній алелі найчастіше спостерігався при середньоважкому персистуючому перебігу (у 20,69% випадках), при інтермітуючому перебігу – лише у 2 (6,9%) дітей.

Проведений статистичний аналіз можливої асоціації генетичного маркера ADRβ₂-рецепторів із важкістю перебігу захворювання не виявив статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів у досліджуваних групах із різною важкістю перебігу БА (p>0,05) (табл. 4).

Генетична детермінанта у поєднанні із несприятливими факторами зовнішнього середовища вирізняє не

Таблиця 4

Оцінка впливу поліморфізму Arg16Gly гена ADRβ₂ на важкість перебігу БА у дітей

| Важкість перебігу БА | Arg16Gly ADRβ ₂ -рецепторів | | | | | |
|--|--|-------|------------|-------|-----------|-------|
| | Arg16Arg | | Arg16Gly | | Gly16Gly | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Інтермітуючий (n=29) | 2 | 6,89 | 11 | 37,93 | 16 | 55,17 |
| Персистуючий (n=72) | 12 | 16,67 | 32 | 44,44 | 28 | 38,89 |
| Хі-квадрат (χ ²) з поправкою Йетса | 0,936 | | 0,142 | | 1,616 | |
| Співвідношення шансів (OR) | 0,37 | | 0,76 | | 1,93 | |
| Довірчий інтервал (95%CI) | 0,08-1,77 | | 0,32-1,85 | | 0,81-4,62 | |
| Рівень значущості (p) | 0,333 | | 0,707 | | 0,204 | |
| Коефіцієнт спряженості Пірсона (C) | 0,127 | | 0,059 | | 0,147 | |
| Сила зв'язку | слабкий | | несуттєвий | | слабкий | |

Примітка: p>0,05.

Таблиця 5

Оцінка ефективності складу невідкладної терапії загострення БА залежно від важкості перебігу

| Ступінь важкості | Сальбутамол (n=67) | | Іпратропію бромід/ фенотерол (n=34) | | |
|------------------------------|--------------------|-------|-------------------------------------|-------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | |
| Інтермітуючий перебіг (n=29) | 25 | 86,21 | 4 | 13,79 | |
| Персистуючий перебіг (n=72) | Легкий (n=23) | 18 | 78,26 | 5 | 21,74 |
| | Середній (n=29) | 14 | 48,28 | 15 | 51,72 |
| | Важкий (n=20) | 10 | 50,00 | 10 | 50,00 |

Таблиця 6

Порівняння ефективності застосування препаратів невідкладної терапії загострення БА залежно від особливостей поліморфізму Arg16Gly гена ADRβ2-рецепторів

| Невідкладна терапія | Arg16Gly гена ADRβ2-рецепторів | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | Arg16Arg | | Arg16Gly | | Gly16Gly | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Сальбутамол (n=67) | 10 | 14,93 | 35 | 52,24 | 22 | 32,84 |
| Іпратропію бромід/ фенотерол (n=34) | 4 | 11,76 | 8 | 23,53 | 22 | 64,71 |
| χ ² | 0,02 | | 6,47 | | 8,07 | |
| OR | 1,32 | | 3,55 | | 3,75 | |
| 95%CI | 1,38–4,55 | | 1,41–8,97 | | 1,57–8,94 | |
| Рівень значущості (p) | 0,897 | | 0,011 | | 0,005 | |

лише виникнення БА, але й особливості її клінічного перебігу. Останнє включає, у тому числі, чутливість нападів БА до окремих засобів невідкладної терапії, що є важливим для індивідуального підходу до лікування. У даній роботі була проведена оцінка складу лікувального компоненту загострення залежно від встановленого генотипу.

Зокрема встановили, що найчастіше застосовували β₂-агоністи короткої дії (сальбутамол) – у 67 (66,34%) пацієнтів, що відповідає рекомендаціям діючого протоколу, а у третини хворих (34 (33,66%)) – інгаляційний комбінований бронходилатуючий препарат (іпратропію бромід/фенотерол).

Оцінюючи ефект використання медикаментозних засобів при загостренні залежно від важкості перебігу БА, виявлено, що у 25 (86,2%) хворих з інтермітуючим перебігом напади купірувалися шляхом застосування сальбутамолу. Водночас із наростанням важкості перебігу БА зростала потреба у використанні комбінованого бронходилатуючого препарату (табл. 5).

Аналізуючи ефективність використання медикаментозних засобів залежно від статі, встановлено, що в осіб чоловічої статі у 49 (69,01%) випадках напади купірувалися інгаляційним застосуванням β₂-агоністів короткої дії; і лише у третини дітей (30,99%) була необхідність застосування інгаляційно комбінованого препарату. Схожа тенденція спостерігалась і серед дівчаток: у 60,00% випадків

використовували сальбутамол, а 40,00% хворих потребували іпратропію броміду/фенотеролу.

Порівняння ефективності застосування препаратів невідкладної терапії загострення БА залежно від особливостей поліморфізму Arg16Gly гена ADRβ₂-рецепторів (табл. 6) виявило, що пацієнти із генотипом Arg16Gly гена ADRβ₂-рецепторів краще відповідали на лікарський засіб сальбутамол як препарат невідкладної терапії порівняно з хворими, яким застосовувався іпратропію бромід/фенотерол (χ²=6,47, OR=3,55 95%CI (1,41–8,97), p=0,011), тоді як для дітей із генотипом Gly16Gly комбінований бронходилатуючий засіб мав достовірну ефективність (χ²=8,07, OR=3,75 95%CI (1,57–8,94), p=0,005).

Висновки

Результати дослідження свідчать, що чутливість нападів БА до невідкладної терапії залежить не лише від важкості перебігу хвороби, але й від генотипу ADRβ₂-рецепторів – при гомозиготному генотипі Gly16Gly ADRβ₂-рецепторів швидше виникає резистентність до препаратів β₂-агоністів.

Із застосуванням молекулярно-генетичного аналізу встановлено, що генотип ADRβ₂-рецепторів має вплив на час виникнення, важкість перебігу БА у дітей, а також визначає групу пацієнтів (генотип Gly16Gly), у яких чутливість β₂-рецепторів до засобів швидкої дії, а саме β₂-агоністів короткої дії, згасає передусім.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лещенко И. В. Возможности контроля БА на современном уровне. Актуальные проблемы / И. В. Лещенко, М. Б. Лежнина // Consilium medicum. — 2009. — Экстравыпуск. — С. 2–5.
2. Петровский В. Ф. Выбор фармакотерапии тяжелой БА / В. Ф. Петровский, Л. М. Огородова // Пульмонология. — 2008. — № 3. — С. 84–89.
3. A functional SNP upstream of the beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) is associated with obesity in Oceanic populations / I. Naka, K. Hikami, K. Nakayama [et al.] // International Journal of Obesity. — 2013. — Vol. 37, № 9. — P. 1204–1210.
4. A pharmacogenetic study of ADRB2 polymorphisms and indacaterol response in COPD patients / R. Yelensky, Y. Li, S. Lewitzky [et al.] // Pharmacogenomics Journal. — 2012. — Vol. 12. — P. 484–488.
5. ADRB2 Polymorphisms and Budesonide/Formoterol Responses in COPD / E. R. Bleeker, D. A. Meyers, W. C. Bailey [et al.] // Chest. — 2012. — Vol. 142, № 2. — P. 320–328.
6. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2factors / A. C. Z. de Paiva, F. A. de Lima Marson, J. D. Ribeiro, C. S. Bertuzzo // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. — 2014. — Vol. 10 (1). — P. 8.
7. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting β₂-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies / E. R. Bleeker, D. S. Postma, R. M. Lawrance [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 370, № 9605. — P. 2118–2125.
8. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial / K. F. Rabe, L. M. Fabbri, E. Israel [et al.] // Lancet Respiratory Medicine. — 2014. — Vol. 2, № 1. — P. 44–53.
9. β₂-adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population based studies / M. Thomsen, B. G. Nordestgaard, A. A. Sethi [et al.] // European Respiratory Journal. — 2012. — Vol. 39, № 3. — P. 558–566.

Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей с учетом клинических аспектов течения и полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов*Н.В. Банадыха, С.Б. Волошин*

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Украина

Цель — исследовать особенности полиморфизма Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторов у детей с различными клиническими вариантами бронхиальной астмы (БА).**Пациенты и методы.** Проведено детальное клинико-инструментальное и молекулярно-генетическое исследование 101 ребенка с БА, который был госпитализирован в лечебные учреждения. Генотипирование Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторов проводили путем полимеразной цепной реакции.**Результаты.** У 29 (28,71%) больных установлено интермиттирующее течение БА, у 72 (71,29%) — персистирующее течение. Почти у половины (45,54%) обследованных синдром бронхообструкции впервые дебютировал уже в раннем детском возрасте. У 30 (29,70%) больных первые симптомы диагностированы в дошкольном возрасте и только у 25 (24,76%) бронхообструктивный синдром манифестировал в младшем школьном возрасте. У 71 (70,30%) больного выявленотягоченный генетический анамнез. Исследование генотипических различий полиморфизма Arg16Gly гена ADR β_2 -рецепторов и их влияния на тяжесть течения БА показало при интермиттирующем течении преобладание гомозиготного Gly16Gly варианта (55,17%), а при персистирующем течении преобладал Arg16Gly генотип гена ADR β_2 -рецепторов. Сопоставление эффективности применения препаратов неотложной терапии при обострениях БА установило, что пациенты с генотипом Arg16Gly гена ADR β_2 -рецепторов лучше отвечали на лекарственное средство салбутамол, тогда как у детей с генотипом Gly16Gly достоверно эффективным было комбинированное бронходилатирующее средство.**Выводы.** Молекулярно-генетический анализ установил, что генотип ADR β_2 -рецепторов влияет на время возникновения, тяжесть течения БА у детей, а также определяет группу пациентов (генотип Gly16Gly), у которых чувствительность β_2 -рецепторов к средствам быстрого действия, а именно β_2 -агонистам короткого действия, быстро истощается.**Ключевые слова:** бронхиальная астма, полиморфизм генов, β_2 -адренорецепторы, дети.**Bronchial asthma emergency treatment in children including clinical aspects and gene polymorphism β_2 -adrenergic receptors***N.V. Banadyha, S.B. Voloshyn*

SHEI «Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky Ministry of Health of Ukraine», Ukraine

The purpose of the study: to explore the features of genes polymorphism Arg16Gly and β_2 -adrenoceptor in children with different clinical variants of bronchial asthma.**Patients and methods.** It was performed a detailed clinical and instrumental examination and molecular genetic examination of 101 children with bronchial asthma (BA) who were admitted to hospitals. Genotyping Arg16Gly of β_2 -adrenoceptor gene was performed by isolating genomic DNA by PCR method.**Results.** According to patient's examination results, 29 of them (28.71%) had an intermittent course of bronchial asthma, 72 patients (71.29%) — had a persistent course. In-depth study of the disease anamnesis defined that the bronchial obstruction syndrome was first debuted almost in half of the patients (45.54%) already in their early childhood. In 30 patients (29.70%) the first symptoms were diagnosed at preschool age and only in 25 patients (24.76%) broncho-obstructive syndrome manifested in primary school age.

The further conducted analysis showed that 71 patients (70.30%) had a burdened genetic anamnesis.

Exploring the differences between genotype polymorphism of the gene Arg16Gly ADR β_2 -receptors and their impact on the severity of bronchial asthma it was found the prevalence of Gly16Gly homozygous variant (55.17%) at the intermittent flow, while at the persistent flow prevailed Arg16Gly gene genotype of ADR β_2 -receptor.The comparison of efficacy of drugs emergency treatment during bronchial asthma attack determined that the patients with genotype Arg16Gly gene of ADR β_2 -receptors had better reaction for salbutamol, as emergency treatment drug, whereas for children with genotype Gly16Gly more effective was combined bronchodilator medication.**Conclusions.** Using molecular genetics analysis was found that the genotype ADR β_2 -receptor has an influence on the occurrence, severity of asthma in children, and identifies a group of patients (genotype Gly16Gly), in which the sensitivity of β_2 -receptors to drugs of fast action, such as β_2 -agonists short acting is rapidly depleted.**Key words:** bronchial asthma, gene polymorphism, β_2 -adrenergic receptors, children.**Сведения об авторах:****Банадыха Наталья Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии НИИ ПО ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины». Адрес: г. Тернополь, ул. Клиническая, 1А; тел. (0352) 52-67-47.**Волошин Станислава Богдановна** — аспирант каф. педиатрии НИИ ПО ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины». Адрес: г. Тернополь, ул. Клиническая, 1А; тел. (0352) 52-67-47.

Статья поступила в редакцию 26.11.2016 г.