

Н.В. Банадыга, С.Б. Волошин

Клініко-генетичні паралелі перебігу бронхіальної астми у дітей

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):72-76; doi 10.15574/SP.2017.84.72

Мета — відстежити вплив окремих генетичних маркерів atopії на клінічний перебіг бронхіальної астми (БА) у дітей.**Пацієнти і методи.** В умовах лікувальних закладів проведено поглиблене клініко-лабораторне обстеження 101 хворого на БА. Генотипування Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторів rs1042713 та G308A гена TNF α rs1800629 проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції.**Результати.** У 29 (28,71%) хворих діагностовано інтермітуючий перебіг БА, у 72 (71,29%) — персистуючий. У 73 (72,28%) дітей виявлено необхідність у базовій терапії з метою досягнення контролю над перебігом БА. Аналіз складу базової терапії у госпіталізованих з приводу загострення дітей показав, що у 10 (16,13%) пацієнтів застосовували антилейкотрієнові препарати, у 29 (46,77%) — інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС); 23 (37,10%) дітям була необхідна комбінація цих препаратів. У пацієнтів із контрольованою БА базова терапія здебільшого передбачала застосування антилейкотрієнових препаратів (63,64%) та у незначній кількості (36,36 %) — ІГКС відповідно до важкості перебігу. Дослідження генотипів поліморфізму Arg16Gly гена ADR β_2 -рецепторів та заміни G308A гена TNF α залежно від чутливості до препаратів базової терапії показало переважання Gly/Gly варіанту у пацієнтів, що приймали антилейкотрієнові препарати та комбінацію антилейкотрієнових препаратів з ІГКС, а серед осіб, яким призначали лише ІГКС, частіше зустрічався гетерозиготний варіант Arg/Gly гена ADR β_2 -рецепторів. Щодо заміни G308A TNF α , незалежно від складу базової терапії, перевагував генотип GG.**Висновки.** Досягнути належного контролю за перебігом БА вдається у дітей із генотипом Gly/Gly ADR β_2 -рецепторів, тоді як гетерозиготний генотип Arg/Gly та гомозиготний Arg/ Arg за основною алеллю супроводжував частково контрольований та неконтрольований перебіг хвороби. Встановлена залежність між складом базисної терапії та генотипом ADR β_2 -рецепторів. Гомозиготний за мінорною алеллю генотип Gly/Gly діагностований у пацієнтів, яким достатнім було застосування лише антилейкотрієнових препаратів. Натомість у випадку генотипу Arg/Gly досягнути контролю над астмою вдалось за умови використання ІГКС (54,55%). Діагностовані генотипи TNF α у дітей із БА встановили домінуючий вплив основної алелі G, що підтверджено істотним переважанням гомозиготного варіанту GG незалежно від рівня контролю астми. Базисна терапія БА потребувала перегляду дози ІГКС або застосування комбінованої терапії у пацієнтів із гетерозиготним генотипом GA TNF α .**Ключові слова:** бронхіальна астма, поліморфізм генів, β_2 -адренорецептори, туморнекротизуючий фактор, діти.

Clinical and genetic parallels of bronchial asthma in children

N.V. Banadyha, S.B. Voloshyn

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ivan Horbachevsky Ternopil State Medical University»

Objective — to follow up the impact of certain genetic markers of atopy on the clinical course of bronchial asthma (BA) in children.**Materials and methods.** The in-depth clinical and laboratory examination of 101 inpatients with bronchial asthma (BA) was performed. Genotyping Arg16Gly of gene ADR β_2 -receptors rs1042713 and G308A of gene TNF α rs1800629 was performed by the polymerase chain reaction.**Results.** Intermittent asthma was diagnosed in 29 (28,71%) of examined patients and 72 (71,29%) patients had persistent asthma. The detailed study of anamnesis revealed that 73 (72,28%) children required the administration of basic therapy to achieve asthma control. Analyzing the composition of basic therapy in hospitalized patients with acute exacerbation, it was found that 10 (16,13%) patients were treated with antileukotrienes, 29 (46,77%) patients were administered inhaled glucocorticosteroids, and 23 (37,10%) children needed to combine inhaled glucocorticosteroids and antileukotrienes. The basic therapy in the majority of patients with the controlled asthma included the antileukotrienes (63,64%) and in limited cases (36,36%) inhaled glucocorticosteroids in accordance with the severity of clinical course. Attention was drawn to the study of polymorphism genotypes of Arg16Gly of ADR β_2 -receptors gene and TNF α G308A gene replacement, depending on the drug sensitivity of basic therapy. The obtained data of diagnosed genotypes in inpatients showed a prevalence of Gly/Gly variant in patients who were administered antileukotrienes and the combination of antileukotrienes with inhaled glucocorticosteroids. However, in patients who were assigned inhaled glucocorticosteroids alone, the heterozygous variant of Arg/Gly ADR β_2 -receptors gene was more common. As for the replacement of TNF α G308A, regardless of the basic therapy composition, the genotype GG prevailed.**Conclusions.** 1). It is possible to achieve proper control of BA in children with genotype Gly/Gly of ADR β_2 -receptor, whereas the heterozygous genotype Arg/Gly and homozygous Arg/ Arg allele accompanied partially controlled and uncontrolled disease course. 2). The dependence between the basic therapy composition and the genotype of the ADR β_2 -receptors was established. Homozygous genotype Gly/Gly by the minor allele was diagnosed in patients who were treated only with antileukotrienes. However, in the case of Arg/Gly genotype to achieve asthma control was possible only by using inhaled corticosteroids (54,55%). 3). Diagnosed TNF α genotype in children with BA established a dominant influence of the main G allele, which was confirmed by the significant prevalence of the homozygous variant GG, regardless of the BA control level. 4). The basic therapy of BA demanded the revision of the inhaled glucocorticosteroids dose or the administration of combined therapy in patients with heterozygous genotype GA TNF α .**Key words:** bronchial asthma, genetic polymorphism, β_2 -adrenergic receptors, tumour necrosis factor alpha, children.

Клинико-генетические параллели течения бронхиальной астмы у детей

Н.В. Банадыга, С.Б. Волошин

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

Цель — установить влияние отдельных генетических маркеров atopии на клиническое течение бронхиальной астмы (БА) у детей.**Пациенты и методы.** В условиях лечебных учреждений проведено углубленное клинико-лабораторное обследование 101 ребенка с БА. Генотипирование Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторов rs1042713 и G308A гена TNF α rs1800629 проводили путем полимеразной цепной реакции.**Результаты.** У 29 (28,71%) больных диагностировано интермиттирующее течение БА, у 72 (71,29%) — персистирующее. У 73 (72,28%) детей была необходимость в назначении базисной терапии с целью достижения контроля над заболеванием. Анализ состава базисной терапии у госпитализированных по поводу обострения детей показал, что у 10 (16,13%) пациентов применяли антилейкотриеновые препараты, у 29 (46,77%) — ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС); 23 (37,10%) детям было необходимо комбинировать ИГКС и антилейкотриеновые препараты. У пациентов с контролируемым течением БА базисная терапия в большинстве случаев включала антилейкотриеновые препараты (63,64%) и в незначительном количестве (36,36%) — ИГКС, в соответствии с тяжестью течения. Исследования генотипов полиморфизма Arg16Gly гена ADR β_2 -рецепторов и заме-

ны G308A гена TNF α в зависимости от чувствительности к препаратам базисной терапии показало преобладание варианта Gly/Gly у пациентов, принимавших антилейкотриеновые препараты и комбинацию антилейкотриеновых препаратов с ИГКС, а среди лиц, принимавших только ИГКС, чаще встречался гетерозиготный вариант Arg/Gly гена ADR β 2-рецепторов. Что касается замены G308A TNF α , то независимо от состава базовой терапии превалировал генотип GG.

Выводы. Достичь должного контроля над течением БА удается у детей с генотипом Gly/Gly ADR β 2-рецепторов, тогда как гетерозиготный Arg/Gly и гомозиготный Arg/Arg генотип по основной аллели сопровождал частично контролируемое и неконтролируемое течение болезни. Установлена зависимость между составом базисной терапии и генотипом ADR β 2-рецепторов. Гомозиготный по минорной аллели генотип Gly/Gly диагностирован у пациентов, которым было достаточно только антилейкотриеновых препаратов. Однако в случае генотипа Arg/Gly достичь контроля над астмой удалось при использовании ИГКС (54,55%). Диагностированные генотипы TNF α у детей с БА установили доминирующее влияние основной аллели G, что подтверждено существенным преобладанием гомозиготного варианта GG независимо от уровня контроля астмы. Базисная терапия БА нуждалась в пересмотре дозы ИГКС или применении комбинированной терапии у пациентов с гетерозиготным генотипом GA TNF α .

Ключевые слова: бронхиальная астма, полиморфизм генов, β 2-адренорецепторы, фактор некроза опухоли альфа, дети.

Вступ

Численні генетичні та епідеміологічні дослідження визначили роль певних генів та факторів середовища у розвитку та особливостях клінічного перебігу бронхіальної астми (БА) [4,6,7,10]. Здебільшого БА є алергічним захворюванням з IgE-залежним механізмом [3], хоча експерти GINA-2016 означили її як мультифакторіальну патологію. У певних випадках запальний процес стає незалежним від контакту власне з алергеном, а більше залежить від взаємодії медіаторів запалення та цитокинів, які вивільняються з прозапальних клітин [1,2]. Тому важливу роль у сучасному розумінні патогенезу та розвитку БА відводять внутрішнім факторам алергічної відповіді. Так, за синтезом цитокинів охарактеризовано дві різні популяції Т-лімфоцитів. Одна з цих субпопуляцій виробляє переважно IL-2, що стимулює проліферацію Т-лімфоцитів та інгібує активацію В-лімфоцитів і синтез IgE, фактор некрозу пухлин (TNF α) [5,9]. Центральним цитокином алергічної відповіді є також IL-4, що сприяє диференціюванню Т-клітин і переключенню ізотипу В-клітин на синтез IgE. Певною мірою ендогенне утворення прозапальних медіаторів може бути обумовлене генетичними факторами, що особливо активно досліджується останніми роками [6,8]. Саме ці припущення стали основою для пошуку спадкових факторів, які б обумовлювали постійну ендогенну стимуляцію запальної алергічної реакції, навіть за відсутності чітко окреслених зовнішніх алергенів.

Мета дослідження: відстежити вплив окремих генетичних маркерів атопії на клінічний перебіг БА у дітей.

Матеріал і методи дослідження

В умовах педіатричних відділень дитячої міської та пульмонологічного відділення дитячої обласної лікарень проведено поглиблене клініко-лабораторне та генетично-молекуляр-

не обстеження 101 хворого на БА. Верифікація діагнозу у пацієнтів проводилась відповідно до положень наказу МОЗ України від 08.10.2013 р. №868 і міжнародних рекомендацій (GINA-2015).

Генотипування по генах TNF α rs1800629 та β 2-адренорецепторів (ADR β 2-рецепторів)-rs1042713 здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції за модифікованим протоколом, з наступним проведенням аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали у відділі системних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» у програмному пакеті Statsoft STATISTICA. Статистичний аналіз проводили з використанням χ^2 критерію Пірсона (з поправкою Йейтса 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 обстеження у більшості дітей (72 (71,29%) особи) діагностовано персистуючий та майже у третини хворих (29 (28,71%)) – інтермітуючий перебіг БА. У 23 (22,77%) осіб був легкий персистуючий, у 29 (28,71%) – середньоважкий перебіг та у 20 (19,80 %) – важкий персистуючий перебіг БА. Переважали особи чоловічої статі (71 (70,30%)). Основну групу склали діти молодшого шкільного віку (до 12 років) – 58 (57,43%), пацієнтів старшого шкільного віку було 42,57%. Більшість хворих (67 (66,34%)) обстежені в періоді загострення, 11 (10,89%) – з контрольованим перебігом та 23 (22,77%) особи – в ремісії БА.

З приводу загострення були госпіталізовані 41,79% хворих із середньоважким та 28,36% із важким персистуючим перебігом. Серед

Таблиця 1

Ступінь контролю бронхіальної астми залежно від складу базової терапії

Ступінь контролю БА	Базова терапія					
	Антилейкотрієнові		ІГКС+ антилейкотрієнові		ІГКС	
	n	%	n	%	n	%
Контрольована (n=11)	7	41,18	0	0,00	4	12,12
Частково контрольована (n=39)	10	58,82	6	26,08	23	69,70
Неконтрольована (n=23)	0	0,00	17	73,91	6	18,18

даної групи пацієнтів у 15 (22,39%) осіб встановлено загострення легкого ступеня, у 40 (59,70 %) – середнього ступеня та у 12 (17,91%) – важкого ступеня. У 62 (92,54%) дітей загострення виникли на тлі попередньо призначеної базової терапії. У пацієнтів із контрольованим перебігом БА базова терапія здебільшого передбачала застосування антилейкотрієнових препаратів (63,64%) та у незначній кількості (36,36 %) – ІГКС відповідно до важкості перебігу. У більшості (72,73%) дітей із легким персистуючим перебігом БА вдалося досягнути доброго контролю над перебігом БА. Ремісія БА переважно спостерігалась серед хворих з інтермітуючим перебігом (у 21 (91,30%) випадку) та у 2 (8,70%) осіб із легким персистуючим перебігом.

Аналіз складу базової терапії у госпіталізованих з приводу загострення дітей показав, що у 10 (16,13%) пацієнтів застосовували антилейкотрієнові препарати, у 29 (46,77%) хворих – ІГКС та у 23 (37,10%) дітей була необхідність комбінувати ІГКС та антилейкотрієнові препарати. Здебільшого антилейкотрієнові препарати призначались при інтермітуючому (40,00%) та при легкому персистуючому (30,00%) перебігу. У згаданій групі хворих у 5 (50,00%) осіб спостерігалось загострення легкого ступеня, у 4 (40,00%) – середнього та лише в одній дитині – тяжкого ступеня важкості. У 29 (46,77%) дітей застосовували ІГКС як основу базової терапії. Найчастіше таких препаратів з метою досягнення контролю над БА потребували діти із середньоважким персистуючим перебігом (15 (51,72%)) та 9 (31,03%) осіб із важким перебігом БА, рідше (5 (17,24%)) – із легким персистуючим перебігом. На тлі даної терапії у 6 (20,69%) осіб спостерігалось загострення легкого, у 17 (58,62%) – середнього та у 6 (20,69%) – важкого ступеня важкості. Поєднання ІГКС та антилейкотрієнових препаратів було призначене 11 (47,83 %) пацієнтам із середньоважким персистуючим перебігом та 9 (39,13 %) – із важким персистуючим перебігом. Лише в 3 (10,34%) осіб із легким персистуючим перебігом застосовувалась дана

комбінація препаратів. Водночас при поєднанні ІГКС та антилейкотрієнових засобів у 17 (73,91%) хворих спостерігалось загострення середнього, у 5 (21,74%) – важкого та у 1 (4,35%) дитини – легкого ступеня важкості.

За результатами проведеного аналізу вдалось виявити, що у 23 (22,77%) обстежених хворих був неконтрольований перебіг БА, у 39 (38,61%) досягнуто часткового контролю над перебігом БА. Лише в 11 (10,89%) пацієнтів досягнуто контролю над перебігом астми.

Надалі було проведено зіставлення складу базової терапії та ступеня досягнення контролю над БА (табл. 1). Досягнення контролю БА відмічено як у дітей, що отримували ІГКС, так і при призначенні антилейкотрієнових препаратів відповідно до важкості перебігу ядухи. Водночас у випадку частково контрольованої чи неконтрольованої БА склад базисної терапії був різним (ІГКС або комбінація ІГКС+антилейкотрієнові засоби), що потребувало перегляду дозування препаратів.

Оскільки ефективність ведення пацієнтів залежить від можливостей подолати активність алергічного запалення та цілеспрямованого вибору терапії загострення у хворих, привернуло увагу дослідження особливостей поліморфізму Arg16Gly гена ADRβ₂-рецепторів, заміни гуаніну на аденін у 308 позиції TNFα (G308A TNFα) у хворих із різним ступенем контролю БА (табл. 2, 3).

При вивченні генотипів дітей із контрольованим перебігом БА (n=11) та пацієнтів із неконтрольованим перебігом БА (n=23) виявлено переважання гомозиготного Gly/Gly варіанту

Таблиця 2

Особливості поліморфізму генотипів гена ADRβ₂-рецепторів у хворих із різними ступенями контролю над перебігом БА

Ступінь контролю БА	Генотип гена ADRβ ₂ -рецепторів					
	Arg/Arg		Arg/Gly		Gly/Gly	
	n	%	n	%	n	%
Контрольована (n=11)	0	0,00	5	45,45	6	54,55
Частково контрольована (n=39)	6	15,38	18	46,15	15	38,46
Неконтрольована (n=23)	5	21,74	8	34,78	10	43,48

Таблиця 3
Особливості заміни G308A TNF α у хворих із різним ступенем контролю над перебігом БА

Ступінь контролю БА	TNF α (G308A)					
	GG		GA		AA	
	n	%	n	%	n	%
Контрольована (n=11)	10	90,91	1	9,09	0	0,00
Частково контрольована (n=39)	21	53,85	16	41,03	2	5,13
Неконтрольована (n=23)	18	78,26	5	21,74	0	0,00

гена ADR β 2-рецепторів ($\chi^2=0,06$, OR=1,56 95%CI (0,37–6,62), p=0,812) від інших генотипів, які зустрічались зі значно меншою частотою (гомозиготний генотип за основною алеллю Arg/Arg ($\chi^2=1,34$, p=0,247), гетерозиготний варіант Arg/Gly ($\chi^2=0,05$, OR=1,56 95%CI (0,36–6,76), p=0,824)).

Вочевидь генотип Arg16Gly гена ADR β 2-рецепторів визначає лише чутливість рецепторів до засобів невідкладної терапії та не впливає на активність хронічного запалення. Останнє обумовлено групою факторів, у тому числі й синтезом прозапальних цитокінів, що стало приводом до встановлення поліморфізму TNF α (табл. 3).

При порівняльному аналізі заміни G308A TNF α у випадку контрольованого та неконтрольованого перебігу БА вдалося виявити значне переважання гомозиготного GG варіанту за основною алеллю, рідше зустрічався варіант GA заміни (генотипи GG та GA ($\chi^2=0,18$, p=0,671)).

За результатами подальшого аналізу груп із контрольованим та частково контрольованим перебігом БА діагностованих генотипів заміни G308A гена TNF α вдалося встановити достовірне переважання генотипу GG ($\chi^2=4,05$, OR=8,57 95%CI (1,00–73,58), p=0,048) серед осіб із контрольованим перебігом, в той час як генотипи GA ($\chi^2=2,61$, OR=0,14 95%CI (0,02–1,24), p=0,106) та AA ($\chi^2=0,01$, p=0,917) зустрічались з меншою частотою та без статистично достовірної різниці. Привернуло увагу, що в разі неконтрольованого та частково контрольованого перебігу БА зростає частка

генотипів GA (21,74% і 41,03% відповідно). Генотип AA встановлений лише при частково контрольованій БА в поодиноких випадках. Вищенаведене дає можливість стверджувати, що добра ефективність базової протизапальної терапії відмічається у хворих із генотипом GG TNF α .

Результати дослідження залежності генотипів поліморфізму Arg16Gly гена ADR β 2-рецепторів та заміни G308A гена TNF α від чутливості до препаратів базової терапії наведені у табл. 4. Отримані дані засвідчили переважання варіанту Gly/Gly ($\chi^2=1,57$, OR=2,59 95%CI (0,77–8,66), p=0,210) у пацієнтів, що приймали антилейкотрієнові препарати, а серед осіб, яких лікували ІГКС, частіше зустрічався гетерозиготний варіант Arg/Gly гена ADR β 2-рецепторів ($\chi^2=0,36$, OR=0,58 95%CI (0,18–1,91), p=0,550). Гомозиготний варіант Arg/Arg гена ADR β 2-рецепторів частіше діагностований серед дітей, у яких застосовували комбінацію ІГКС з антилейкотрієновими препаратами ($\chi^2=0,88$, OR=0,23 95%CI (0,02–2,14), p=0,347). Серед хворих, що отримували антилейкотрієнові засоби, та в осіб, яким застосовувалася комбінація ІГКС та антилейкотрієнових препаратів, вдалося виявити переважання Gly/Gly гомозиготного варіанту гена ADR β 2-рецепторів ($\chi^2=0,07$, OR=1,03 95%CI (0,29–3,62), p=0,785).

Що стосується заміни G308A TNF α виявлено переважання генотипу GG ($\chi^2=0,01$, OR=0,22 95%CI (0,21–2,85), p=0,957) при порівнянні осіб, яким у складі терапії застосовували антилейкотрієнові препарати та ІГКС. У хворих, що отримували антилейкотрієнові засоби, та осіб, в складі базової терапії яких поєднували ІГКС та антилейкотрієнові препарати, також переважав генотип GG заміни G308A TNF α ($\chi^2=0,72$, OR=2,20 95%CI (0,58–8,28), p=0,396). Але у пацієнтів, які отримували комбінацію ІГКС та антилейкотрієнових препаратів, зростала частота гетерозиготного варіанту GA ($\chi^2=0,33$, OR=0,54 95%CI (0,14–2,05), p=0,563) гена TNF α . Генотип AA заміни G308A TNF α ($\chi^2=0,02$, p=0,878) зустрічався в поодиноких випадках.

Таблиця 4
Генотипові особливості у дітей залежно від складу базової терапії бронхіальної астми

Базова терапія	Arg16Gly ADR β 2-рецепторів						TNF α (G308A)					
	Arg/Arg		Arg/Gly		Gly/Gly		308GG		308GA		308AA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Антилейкотрієнові (n=17)	1	5,88	7	41,18	9	52,94	12	70,59	5	29,41	0	0,00
ІГКС (n=33)	5	15,15	18	54,55	10	30,30	25	75,76	7	21,21	1	3,03
ІГКС+ антилейкотрієнові (n=23)	5	21,74	6	26,09	12	52,17	12	52,17	10	43,48	1	4,35

Таблиця 5

Поліморфізм G308A гена TNF α при бронхіальній астмі у дітей в різні періоди захворювання

Період БА	TNF α (G308A)									
	308GG		308GA		308AA		G		A	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Загострення (n=67)	43	64,18	21	31,34	3	4,48	107	79,85	27	20,15
Контроль (n=11)	10	90,91	1	9,09	0	0,00	21	95,45	1	4,55
Ремісія (n=23)	16	69,57	7	30,43	0	0,00	39	84,78	7	15,22

За результатами досліджень, у пацієнтів, які перебували в періоді контролю БА, встановлено вплив генотипу GG ($\chi^2=1,99$, OR=0,18 95%CI (0,02–1,49), $p=0,158$). Частота гетерозиготної заміни GA гена TNF α була підвищеною у групі дітей, що мали загострення БА ($\chi^2=1,34$, OR=4,57 95%CI (0,55–38,91), $p=0,247$), так як і гомозиготний варіант AA, який спостерігався лише серед осіб із загостренням БА ($\chi^2=0,02$, $p=0,896$) (табл. 5). З використанням критеріїв оцінки значущості відмінностей результатів залежно від впливу генетичного поліморфізму G308A гена TNF α отримані дані про незаперечну роль алелю G на перебіг та виникнення БА. В той час як мінорна алелі А діагностувалася істотно рідше, здебільшого у хворих, які госпіталізовані з приводу загострення, що не купірувалося в амбулаторних умовах (χ^2 з поправкою на вірогідність = 4,035, $p<0,05$).

Висновки

Досягнути належного контролю за перебігом БА вдається у дітей із генотипом Gly/Gly ADR β_2 -рецепторів, тоді як гетерозиготний генотип Arg/Gly та гомозиготний Arg/Arg за основною алеллю супроводжував частково контрольований та неконтрольований перебіг хвороби.

Встановлена залежність між складом базисної терапії та генотипом ADR β_2 -рецепторів. Гомозиготний за мінорною алеллю генотип Gly/Gly діагностований у пацієнтів, яким було достатньо застосування лише антилейкотрієнових препаратів. Натомість у випадку генотипу Arg/Gly досягнути контролю над астмою вдалось за умови використання інгаляційних глюкокортикостероїдів (54,55%).

Діагностовані генотипи TNF α у дітей із БА встановили домінуючий вплив основної алелі G, що підтверджено істотним переважанням гомозиготного варіанту GG незалежно від рівня контролю астми.

Базисна терапія БА потребувала перегляду дози ІГКС або застосування комбінованої терапії у пацієнтів із гетерозиготним генотипом GA TNF α .

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин // Педиатрия. — 2009. — Т.87, №2. — С.6–11.
2. Безруков Л.О. Хронічне запалення дихальних шляхів та атопія — характерні особливості бронхіальної астми в дітей / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова // Здоровье ребенка. — 2008. — №1(10). — С.42–45.
3. Процюк Т.Л. Прогностичні та констатуючі критерії виникнення бронхіальної астми у дітей / Т.Л. Процюк // Клінічна педіатрія. — 2009. — №5(20). — С.5–7.
4. Пузырева В.П. Генетика бронхолегочных заболеваний: монография / Под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой (гл. ред. серии А.Г. Чучалин). — Москва: Холдинг «Атмосфера», 2010. — 160 с.
5. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha and antioxidant enzymes in bronchial asthma / M. Despotovic, T.J. Stoimenov, I. Stankovic [et al.] // Adv Clin Exp Med. — 2015. — Vol.24, №2. — P.251–256.
6. Martinez F.D. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal / F.D. Martinez // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol.29. — P.179–184.
7. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse / D.G. Torgerson, E.J. Ampleford, G.Y. Chiu [et al.] // North American populations // Nat Genet. — 2011. — №43. — P.887–892.
8. Ortega V.E. Pharmacogenetics of beta2 adrenergic receptor agonists in asthma management / V.E. Ortega // Clin Genet. — 2014. — Vol.86, №1. — P.12–20. / J. C. Mak, F. W. Ko, C. M. [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2007. — Vol. 144, №2. — P. 114–122.
9. Polymorphisms in the IL-4, IL-4 receptor alpha chain, TNF-alpha, and lymphotoxin-alpha genes and risk of asthma in Hong Kong Chinese adults.
10. The BclI single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study / T. Pietras, M. Panek, D. Tworek [et al.] // Mol. Biol. Rep. — 2011. — Vol.38(6). — P.3953–3958.

Сведения об авторах:

Банадига Наталья Васильевна — д. мед. н., проф., зав. каф. педиатрии НУИ ПО ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины». Адрес: г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1; тел. (0352) 52-67-47.

Волошин Станислава Богдановна — аспирант каф. педиатрии НУИ ПО ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины». Адрес: г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1; тел. (0352) 52-67-47.

Статья поступила в редакцию 10.03.2017 г.