

УДК 616.248-053.2:572.512

О.О. Речкіна¹, Н.Г. Горovenко², В.О. Стриж¹, С.М. Руденко¹, О.М. Кравцова¹, З.І. Россоха³, С.П. Кир'яченко³¹ ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика³ ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»

Ефективність базисної терапії персистуючої бронхіальної астми і можливість її персоніфікованої оптимізації при генотипових особливостях у дітей

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, фенотип, генотип, лікування.

Вступ. Незважаючи на великий досвід у лікуванні бронхіальної астми (БА), у низці випадків все ще зберігаються труднощі [3]. На ефективність базисної терапії астми впливає чимало факторів, у тому числі складний патогенез цього захворювання, що визначається механізмами варіативної взаємодії клітин різних типів, які під впливом зовнішніх факторів формують окремі фенотипи хвороби. Тобто БА як нозологічна одиниця не є монолітною, хоча думки вчених з цього приводу розходяться [1, 13].

Поліморфність БА проявляється не лише патогенетичними ознаками, а й клінічними, характером відповіді на лікування. Існування різних патогенетичних варіантів хронічного запалення при БА, лейкотриєнзалежного або стероїдозалежного, пояснює, чому хворі з персистуючою оборотною обструкцією бронхів (спонтанною або під впливом медикаментів) і схожими клінічними проявами мають різну чутливість до базисних препаратів [11, 15]. Проте чітко визначеного підходу до лікування в залежності від фенотипових особливостей поки не розроблено. Як результат, близько 5,0% пацієнтів потребують терапії високими дозами інтраназальних глюкокортикостероїдів (ІГКС), і 1,0% – системними глюкокортикостероїдами (СГКС) [9, 14]. Тому світова наукова спільнота домовилася про

концепцію фенотипування цієї хвороби, розробляючи класифікації БА за фенотиповими кластерами та персональними ендотипами, що є надзвичайно цінним, особливо з огляду на вікову еволюцію астми у дітей [12, 17].

Ключова роль у розвитку БА в дітей належить ІgE-залежному типу алергічної реакції, тобто атопічному фенотипу, який у 80–90% дітей з БА детермінується генетично та характеризується здатністю організму до продукції підвищеної кількості ІgE у відповідь на вплив алергенів, а його перевищення більше ніж удвічі корелює з розвитком середньотяжкої та тяжкої атопічної БА [6].

Фенотипи астми формуються внаслідок модифікуючого впливу молекулярних механізмів, ген-опосередкованих впливів, заподіяних різними генами схильності – змінами в генотипі у взаємодії із зовнішніми чинниками. Генотип хворого визначає функціональну спроможність ферментативних систем, що значною мірою й віддзеркалюється на особливостях її перебігу [8].

Серед великої кількості генів-кандидатів привертає увагу ген рецептора 1-го типу ангіотензину II – AT2R1 (angiotensin II type I receptor). Через цей тип рецепторів опосередковується не лише судиннозвужувальна дія ангіотензину II, але також експресія факторів росту, проліферація гладеньких м'язів. Він регулює поляризацію Т-хелперів за рахунок різних сигнальних

© О.О. Речкіна, Н.Г. Горovenко, В.О. Стриж, С.М. Руденко, О.М. Кравцова, З.І. Россоха, С.П. Кир'яченко, 2018

www.search.crossref.org

DOI: 10.31655/2307-3373-2018-3-13-18

шляхів, що модулюють алергічне запалення дихальних шляхів [2].

Обізнаність у клінічних та біологічних фенотипах БА сьогодні є необхідною умовою при складанні схем цільової персоналізованої терапії.

Мета. Розробити технологію базисної терапії персистуючої БА у дітей в залежності від IgE-фенотипу та генотипових особливостей за геном AT2R1.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети клініко-імунологічно та молекулярно-генетично обстежили 136 дітей віком 3–17 років, серед яких з легкою астмою було 27,9%, середньотяжкою – 55,1% та тяжкою – 16,9%. Всі діти отримували базисну терапію протягом не менше 6 міс, але бажаного ефекту не досягли. При первинному скринінгу на етапі вступу в клініку (візит 1-й) неконтрольовану БА мали 58 дітей, або 42,6% (група I), частковий контроль – 78 осіб, або 57,4% (група II), контрольованих варіантів не було. Дизайн обстеження хворих передбачав 2 повторні візити кожні наступні 3 міс, на яких оцінювали ефективність базисної терапії астми за рівнем досягнутого контролю.

У випадках неефективної базисної терапії БА, згідно з міжнародними і вітчизняними стандартами, зазвичай приймається рішення про посилення об'єму лікування – збільшення дози ІГКС, додавання препаратів-контролерів або β_2 -агоністів пролонгованої дії (LABA) тощо. Але попередньо перевіряється правильність встановленого діагнозу, виправляються всі можливі помилки та виключаються впливи несприятливих факторів (низький комплаєнс, неправильна техніка інгаляцій, коморбідні стани, пасивне куріння тощо). Тому протягом перших днів перебування дітей у клініці уточнювали діагноз БА за формою (персистуюча, алергічна, змішана тощо), ступенем тяжкості, рівнем досягнутого контролю, періодом перебігу хвороби (загострення, ремісія), наявністю дихальної недостатності та ускладнень, як наведено в Уніфікованому клінічному протоколі [7]. Оцінювали також зміни клінічних і лабораторних показників, параметрів функції зовнішнього дихання (ФЗД); аналізували адекватність схем і доз препаратів-контролерів базисної терапії та дотримання пацієнтами рекомендацій лікаря.

Після нівелювання різних порушень та навчання хворих дітей і їхніх батьків основним правилам ведення БА призначали повторний коректний стандартний курс 3-місячної базисної терапії, але проводили його під систематичним щомісячним моніторингом у межах клініки. Як результат проведеної роботи, контролю досягли 70 дітей, або 51,5%. В решти 66, або 48,5%, обстежених дітей астма залишилась неконтрольованою (33,3%) або частково контрольованою (66,7%).

Далі всім дітям, які все ще не досягли повного контролю (66 осіб), на наступні 3 міс призначали індивідуальну базисну терапію за диференційованим способом – схеми складали в залежності від встановленого генотипу за геном AT2R1 і вмісту

загального IgE у сироватці крові. Дози обирали низькі та середні, рідко – високі, відповідно до віку дитини, тяжкості перебігу та рівня контролю БА. Наступний 3-й візит (після застосування персоналізованих схем лікування за розробленою нами технологією) показав такий перерозподіл: випадків неконтрольованої БА не лишилося, частота частково контрольованої становила 6,1% (4 дитини: 2 з легкою астмою, по 1 – з середньотяжкою та тяжкою), контрольованої – 93,9%. Останні продовжували несистемно лікуватися та мешкали в умовах сирих домівок, маючи грибкову гіперсенсibiliзацію, вірус-індуковані напади бронхоспазму або приховану гіперреактивність бронхів, про що свідчила позитивна ($\geq 12,0\%$) спірометрична проба з бронхолітиком на оборотність обструкції.

Усім дітям визначали вміст загального IgE у сироватці крові, для чого застосовували твердофазний імуоферментний аналіз з використанням комерційних тест-систем і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі μ Quant, BioTek (США) [5]. Виявлено 100 випадків підвищеного вмісту загального IgE, що становило 73,4% серед всіх обстежених, в тому числі > 400 МО/л – у 64 хворих.

Для встановлення генотипу венозну кров дітей, хворих на БА, збирали будь-якої години, незалежно від вжитої їжі або ліків, та переносили у стерильні моновети об'ємом 1,2 мл з калієвої сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти. Для визначення генотипів за геном рецептора ангіотензину II типу 1 (AT2R1) після виділення препаратів ДНК проводили полімеразну ланцюгову реакцію з наступним рестрикційним аналізом.

Для гену AT2R1 при виявленні нерозщепленого фрагмента 352 п.н. генотип дитини позначали як 1166AA, за наявності фрагментів 238 і 114 п.н. – 1166CC, а фрагментів 352, 238 і 114 п.н. – 1166AC.

Результати дослідження та їх обговорення

На момент поступлення в клініку базисна терапія всіх обстежених складалася з таких схем: монотерапія ІГКС – 36,0%, антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) – 2,9%; комбінації ІГКС з LABA – 14,7%, ІГКС і АЛТР – 33,8%; ІГКС/LABA/АЛТР – 12,5%. Бронхолітики швидкої дії (SABA) за потребою використовували 50,0% дітей, більшість з них (85,3%) – з неконтрольованою БА, решта 14,7% – з частково контрольованою ($p < 0,05$). Розподіл схем базисної терапії в залежності від рівня контролю наведений в табл. 1

Як видно з таблиці 1, рівень контролю БА втричі частіше формувався на тлі комбінованої терапії ІГКС/LABA: частота випадків при частково контрольованій БА – 20,5%, при неконтрольованій – 6,9%. Дещо гіршим рівень контролю був при застосуванні 3-компонентної схеми ІГКС/LABA/АЛТР, що пояснювалось численними порушеннями техніки/режиму інгаляцій комбінованих препаратів у складі ІГКС/LABA та більшою схильністю

хворих до вживання таблетованих негормональних АЛТР, які є значно менше ефективними.

Особливу увагу привертала 53 випадки застосування монотерапії, серед яких було 24,7% дітей з тяжкою БА: 4 дитини отримували один АЛТР-контролер, 3 з яких мали тяжку неконтрольовану БА. ІГКС-монотерапія частіше призначалась дітям з легкою та середньотяжкою астмою: 36,0 та 44,% проти 20,0% при тяжкій формі хвороби ($p < 0,05$). ІГКС-монотерапія чинила більш виразний позитивний ефект при легкій астмі, оскільки в таких випадках частково контрольований перебіг спостерігали в 5 разів частіше, ніж неконтрольований (83,3% проти 16,7%). При тяжкій астмі ІГКС-монотерапія встановлена як неефективна у 70,0% дітей, що характеризувалося неконтрольованим перебігом.

Не менш негативною є ситуація і з вибором дози ІГКС: адекватні дози зустрічались у 20,5% пацієнтів, занижені – у 59,1%, завищені – у 20,4%. У випадках неконтрольованої астми, порівняно з частково контрольованою, дози ІГКС нижчі, ніж потрібні, виявляли в 1,6 раза частіше, а вищі, ніж потрібні, – у 4,1 раза рідше ($p < 0,05$ в обох випадках). Серед тих, хто отримував адекватні дози, різниці у рівнях контролю БА не встановлено: при неконтрольованій астмі – 18,2%, при частково контрольованій – 22,1% ($p > 0,05$).

Таким чином, прикрив помилок базисної терапії припускалися не лише діти та їх батьки, а й лікарі: препарати та схеми базисної терапії, що застосовувалися, у переважній більшості випадків не відповідали ступеню тяжкості та рівню контролю захворювання. Серед дітей, що отримували неадекватну базисну терапію, як за складом препаратів-контролерів, так і за дозами ІГКС, статистично значущої різниці між групами порівняння не виявлено: в I групі неадекватно лікувалось 82,8% дітей, а в II групі – 78,2% ($p > 0,05$), що можна вважати принаймі головною причиною відсутності належного контролю БА та зниженого комплаєнсу серед хворих дітей, особливо підлітків і їх батьків.

Отримані дані співпадають з результатами міжнародних досліджень, що свідчать про глобальність проблеми, коли зростання захворюваності на БА в дітей пов'язують переважно з неадекватною терапією та ускладненнями лікування: у Великій Британії, наприклад, лише 15,0% пацієнтів отримують препарати регулярно [10].

Одними з провідних механізмів розвитку БА як мультифакторного захворювання є молекулярно-генетичні та імунологічні. В цьому сенсі вважається, що неоднозначна відповідь на лікування при астмі спричинена впливом поліморфізмів генних асоціацій, які можуть проявляти себе лише у взаємодії з різними факторами зовнішнього середовища, формуючи певні фенотипи. За результатами власних досліджень, проведених у попередні роки, що стосувалися вивчення поліморфізму генів ферментів детоксикації ксенобіотиків

другої фази та серцево-судинного тону, було встановлено, що поліморфізм гена AT2R1 є найбільш значущим прогностичним маркером розвитку тяжкої БА у дітей [4].

Розподіл генотипів за геном судинного тону AT2R1 серед обстежених хворих на БА дітей у залежності від рівня контролю астми наведений в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, рівень контролю астми погіршується під впливом гена AT2R1 CC ($\chi^2 = 8,54$, $p = 0,003$) із середньою силою зв'язку (C') цього поліморфізму з неконтрольованим перебігом БА ($C' = 0,376$). Ризик виникнення неконтрольованого перебігу БА при генотипі AT2R1 CC майже в 9 разів вищий, ніж при інших поліморфізмах зазначеного гена ($OR = 8,89$, 95% CI (1,89–41,90)). Протективний вплив встановлений для генотипу AT2R1 AA ($\chi^2 = 11,98$, $p = 0,001$, $OR = 0,27$ 95% CI (0,13–0,55), оскільки за його наявності ймовірність часткового контролю зростала в 2,4 раза ($RR = 2,43$ 95% CI (1,475–4,01)) при відносно сильному зв'язку ($C' = 0,421$).

Таким чином, генотип AT2R1 CC вважали фактором ризику неефективності базисної терапії, неконтрольованого перебігу БА, а генотип AT2R1 AA – протективним щодо досягнення рівня контролю симптомів БА на тлі лікування.

За результатами визначення вмісту загального IgE хворі розподілились на 2 фенотипи: з IgE-залежною астмою (73,4%) та не-IgE-залежною (26,5%). Високий

Таблиця 1. Структура схем базисної терапії при незадовільному рівні контролю, що отримували хворі на персистуючу БА діти на момент поступлення в клініку

Схеми базисної терапії	Групи хворих за рівнем контролю БА			
	I (n = 58)		II (n = 78)	
	абс.	(M ± m) %	абс.	(M ± m) %
АЛТР	3	5,2 ± 1,9	1	1,3 ± 0,1*
ІГКС	18	31,0 ± 5,5	31	39,7 ± 6,2
ІГКС/ЛАВА	4	6,9 ± 2,3	16	20,5 ± 4,4*
ІГКС/АЛТР	22	37,9 ± 6,1	24	30,8 ± 5,5
ІГКС/ЛАВА/АЛТР	11	19,0 ± 4,2	6	7,7 ± 2,6*

Примітка. * Достовірна різниця з групою I ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Частота розподілу генотипів за геном AT2R1 серед дітей з БА залежно від рівня контролю БА

Генотипи (поліморфізм)	Групи за рівнем контролю БА			
	I (n = 58)		II (n = 78)	
	абс.	%	абс.	%
CC	11	19,0*	2	2,6
AC	31	53,4	30	38,4
AA	16	27,6*	46	59,0

Примітка. * Достовірна різниця з I групою ($p < 0,05$; $\chi^2 > 3,84$).

вміст загального IgE > 400 МО/л встановлено у 31 дитини в групі з частково контрольованою астмою та в 33 дітей у групі з неконтрольованим перебігом захворювання. Частота розподілу генотипів на генотип АТ2R1 при різних рівнях контролю БА серед дітей, які мали високий вміст загального IgE (> 400 МО/л), наведена в таблиці 3.

Таким чином, ймовірність неконтрольованого перебігу БА в 4 рази вища серед дітей з генотипом СС за генотипом АТ2R1 (OR = 3,98; 95% CI (1,04–15,20)) та в 2 рази вища при генотипі АС (OR = 2,16; CI (1,08–4,29)). Крім того, середні показники вмісту загального IgE виявлені найвищими при генотипі АТ2R1 СС, що становило (1061,8 ± 228,9) МО/л, або у 1,8 рази більше, ніж при генотипі АТ2R1 АС, та у 2,5 рази, ніж при генотипі АТ2R1 АА (p < 0,05 у кожному випадку). Тому було проведено аналіз впливу різних генотипів за генотипом АТ2R1 на рівні контролю БА серед осіб, що мали вміст загального IgE > 400 МО/л.

Вплив комбінації генотипу АТ2R1 СС та вмісту загального IgE > 400 МО/л на рівень контролю БА у дітей ($\chi^2 = 4,23$, p = 0,027) встановлено таким: ймовірність неконтрольованої БА у дітей з вмістом загального IgE > 400 МО/л була в 9,6 рази вищою при генотипі АТ2R1 СС, ніж при інших генотипах за генотипом АТ2R1 (OR = 9,60, 95% CI (1,12–82,05), p < 0,05).

Виходячи з отриманих даних, було сформовано схеми базисної терапії з урахуванням основних фармакологічних ефектів препаратів-контролерів, що входять до складу базисної терапії БА: ІГКС, LABA і АЛТР. Схеми базисної терапії для лікування персистоючої БА, що наведені в таблиці 4, склали індивідуально, маючи за мету досягти більш виразної протизапальної дії та посилити бронходилатативний ефект як прямого (додавання до ІГКС LABA), так і опосередкованого впливу (додавання до ІГКС АЛТР).

При генотипі АТ2R1 СС і вмісті загального IgE > 400 МО/л додатково до ІГКС призначали LABA одночасно з АЛТР, при генотипі АТ2R1 СС і вмісті загального IgE не вище ніж 400 МО/л додавали до ІГКС тільки LABA, при генотипі АТ2R1 АС і вмісті загального IgE > 400 МО/л призначали тільки АЛТР, а при генотипі АТ2R1 АС і вмісті загального IgE не вище ніж 400 МО/л – тільки ІГКС. Дози всіх препаратів та режими їх введення обирали за алгоритмами Уніфікованого протоколу.

Після закінчення 3-місячного курсу лікування знову оцінювали ефективність за алгоритмами Уніфікованого протоколу, а результати порівнювали з попередніми показниками в цих хворих, коли вони отримували базисну терапію за покроковою стратегією, як вказано в Уніфікованому протоколі.

Ефективність терапії у дітей з генотипом АТ2R1 АА встановлена задовільною, що не залежало від вмісту загального IgE. Натомість ця категорія хворих продовжувала лікування згідно з Уніфікованим протоколом з щотримісячним переглядом рівня контролю БА та корекцією обсягу базисної терапії згідно з цим протоколом.

Основним критерієм ефективності лікування БА на кожному візиті хворих дітей був рівень досягнутого контролю астми, що визначали за декількома ознаками, динаміка яких при різних технологіях базисної терапії наведена на наступному рисунку.

Як видно на рисунку, базисна терапія, проведена за розробленим персоніфікованим фенотип-асоційованим способом з урахуванням генотипових особливостей кожної дитини, виявилася ефективнішою порівняно з групою дітей, що отримували базисну терапію за покроковою стратегією Уніфікованого протоколу. Застосування

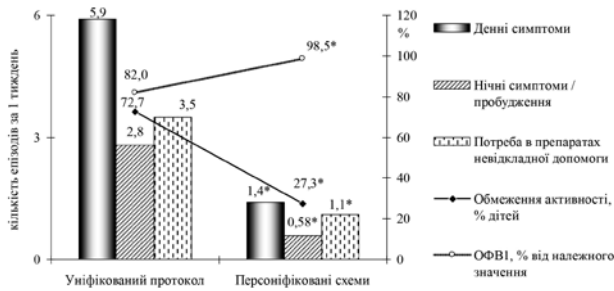
Таблиця 3. Оцінка впливу поліморфізму гена АТ2R1 на рівень контролю БА у дітей при рівні загального IgE > 400 МО/л

Генотипи за генотипом АТ2R1	Рівень контролю БА				Статистичні параметри				
	контрольована, n = 31		неконтрольована, n = 33		χ^2*	OR	95% CI	p	C
	абс.	%	абс.	%					
СС	1	3,2	8	24,2	4,23	9,60	1,12–82,05	0,027 [#]	0,289
АС	16	51,6	14	42,5	0,23	0,69	0,25–1,85	> 0,05	0,092
АА	14	45,2	11	33,3	0,50	0,60	0,22–1,67	> 0,05	0,120

Примітка. * χ^2 -квдрат з поправкою Йетса; [#] точний критерій Фішера; OR – співвідношення шансів; 95% CI – довірчий інтервал; p – рівень значущості; C – коефіцієнт спряженості Пірсона (сила зв'язку).

Таблиця 4. Схеми базисної терапії персистоючої бронхіальної астми у дітей із генотиповими особливостями за розробленим індивідуальним фенотип-асоційованим способом

Генотипи за генотипом АТ2R1	Рівень підвищення вмісту загального IgE, МО/л	
	> 400	< 400
СС	ІГКС + LABA + АЛТР	ІГКС + LABA
АС	ІГКС + АЛТР	ІГКС
АА	Лікування за способом Уніфікованого протоколу	



Примітка. * Різниця вірогідна з показниками лікування згідно з Уніфікованим протоколом ($p < 0,05$).

Рисунок. Розподіл дітей за критеріями контролю БА, досягнутими на тлі 3-місячної базисної терапії, проведеної за різними технологіями: згідно з Уніфікованим протоколом та за розробленим фенотип-асоційованим способом (персоніфіковані схеми), $M \pm m$

схеми базисної терапії у дітей з генотипом AT2R1 CC сприяло досягненню контролю за рахунок значного покращання клінічної картини БА: 72,7% дітей відновили свою активність, майже всі позбулись проявів БА у нічний період, у 97,0% потреба в препаратах невідкладної допомоги не перевищувала 1 разу на місяць, експіраторний потік повітря в легенях за показником об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁, %) зріс на 16,5% – від $(82,0 \pm 4,3)\%$ до $(98,5 \pm 2,6)\%$ відповідно, $p < 0,05$.

Загалом на тлі лікування за фенотип-асоційованим способом контролю БА досягло 78,8% дітей, що на 27,3% більше, ніж при лікуванні за стратегією Уніфікованого протоколу ($\chi^2 = 9,04$,

$p < 0,05$), за рахунок чого у хворих на БА дітей шанс на ефективну базисну терапію при лікуванні за фенотип-асоційованим способом встановлений в 3,4 раза вищим (OR = 3,39, 95% CI (1,58–7,28)).

Неефективним лікування залишилось у 36,4% дітей, що потребує наступних досліджень для з'ясування причинних факторів та пошуку інших механізмів резистентності до превентивної базисної терапії.

Висновки

Розроблена технологія персоніфікованої фенотип-асоційованої базисної терапії БА в дітей забезпечує більший лікувальний ефект, коли схема базисної терапії складається з урахуванням рівня загального IgE та генотипових особливостей за геном AT2R1 пацієнта. Це призводить до посилення протизапальної й бронходилатаційної відповіді та проявляється покращанням контролю за симптомами хвороби в 3,4 раза за рахунок зменшення частоти денних симптомів у 4,1 раза, нічних – у 4,8 раза, зменшення потреби в бронхолітиках швидкої дії в 3,3 раза та відновлення експіраторного потоку повітря в легенях за показником ОФВ₁ на 16,5%. Запропонований спосіб персоніфікованої фенотип-асоційованої базисної терапії БА в дітей простий і може знайти широке використання в дитячих стаціонарах пульмонологічного та алергологічного профілю, а також в практиці сімейних лікарів.

Список літератури

1. Бронхіальна астма: клінічні, імунологічні та лікувальні аспекти. Методичні вказівки для студентів та лікарів-інтернів / П.Г. Кравчук та ін. Харків: ХНМУ, 2013. 28 с.
2. Визначення ген-факторної взаємодії у якості прогностичного критерію ризику різного ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей / О.О. Речкіна та ін. Астма та алергія. 2016. № 3. С. 7–13.
3. Ненашева Н.М. Возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы: реальности и перспективы. Медицинский совет. 2013. № 6. С. 16–26.
4. Прогнозування ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми за генетичними маркерами у дітей / Речкіна О.О. та ін. Укр. пульмонолог. журн. 2016. № 4. С. 28–32.
5. Система цитокинов, компонента и современные методы иммунного анализа / Л.В. Ковальчук и др. М.: Изд-во Российского гос. мед. ун-та. 2001. 81 с.
6. Султанова Н.Г. Прогностическое значение определения нейропептидов и показателей иммунной системы при атопической бронхиальной астме у детей. Медицинские новости. 2014. № 8. С. 71–73.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей: наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868. Київ, МОЗ України. 54 с.
8. Adenyl cyclase type 9 gene polymorphisms are associated with asthma and allergy in Brazilian children / Teixeira H.M. et al. Mol. Immunol. 2017. Vol. 82. № 2. P. 137–145.
9. Achieving and maintaining asthma control in inner-city children / L. Skott et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 128. № 1. P. 56–63.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017). URL: <http://www.gin-asthma.org> (дата звернення: 04.09.2018).
11. Haegström J.Z., Funk C.D. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease. Chem. Rev. 2011. Vol. 111. № 10. P. 5866–5898.
12. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos et al. Allergy. 2012. Vol. 67. № 8. P. 976–997.
13. Peters-Golden M., Henderson W.R. Leukotrienes. N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 18. P. 1841–1854.
14. Randomized trial of once-daily fluticasone furoate in children with Inadequately Controlled Asthma / A.J. Oliver et al. Journal of Pediatrics. 2016. Vol. 178. P. 246–253.
15. Salmeterol plus fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a randomised controlled trial investigating the effects on airway inflammation in asthma / I. Pavord et al. Respiratory Research. 2007. № 8. P. 67–72.
16. The asthma epidemic / W. Eder, M. Ege, E. Mutius. N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 21. P. 2226–2235.
17. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nature medicine. 2012. Vol. 18. № 5. P. 716–725.

References

1. Kravchuk PG, et al. Bronchial'na astma: klinichni, imunologichni ta likuval'ni aspekty'. Metody'chni vkazivky dlya studentiv ta likariv-interniv (Bronchial asthma: clinical, immunological and therapeutic aspects. Methodical guidelines for students and interns). Kharkiv: XNМУ, 2013. 28 p.
2. Rechikina OO, et al. Vy'znachennya gen-faktornoyi vzyemodiyi u yakosti prognosty'chnogo kry'teriyu ry'zy'ku riznogo stupenya tyazhkosti perebigu bronxial'noyi astmy' u ditej (Determination of gene-factor interaction as a prognostic risk criterion for varying degrees of severity of the bronchial asthma course in children). Astma ta alergiya. 2016;3:7–13.
3. Nenasheva NM. Vozmozhnosti' terapiy' tyazhej' bronxial'noy astmy: real'nosty' y' perspektyvy' (Possibilities of therapy of severe bronchial asthma: realities and perspectives). Medy'cynsky'j sovet. 2013;6:16–26.
4. Rechikina OO, et al. Prognozuvannya stupenya tyazhkosti perebigu bronxial'noy astmy' za genety'chny'my' markeramy' u ditej (Prediction of the bronchial asthma severity in children with genetic markers). Ukr. pul'monol. zhurn. 2016;4:28–32.
5. Koval'chuk LV, et al. Sy'stema cy'toky'nov, komplementa y' sovremennye metody y'mmunnoho analy'za (The system of cytokines, complement and modern methods of immune analysis). M.: Y'zd-vo Rossy'jskogo gos. med. un-ta. 2001. 81 p.
6. Sultanova NG. Prognosty'cheskoe znachennya' opredeleny'a nejropepty'dov y' pokazatelej y'mmunnoy sy'stemy pry' atopy'cheskoj bronxial'noy astme u ditej (Prognostic value of the determination of neuropeptides and immune system parameters in children with atopic asthma). Medy'cynsky'e novosti'. 2014;8:71–73.
7. Unifikovany'j klinichny'j protokol pervy'nnoyi, vtory'nnoyi (spetsializovanoj) medy'chnoyi dopomogy'. Bronxial'na astma u ditej: nakaz MOZ Ukrainy' vid 08.10.2013 № 868 (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care. Bronchial asthma in children: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.10.2013 №868). Ky'yiv, MOZ Ukrainy'. 54 p.
8. Teixeira HM, et al. Adenyl cyclase type 9 gene polymorphisms are associated with asthma and allergy in Brazilian children. Mol. Immunol. 2017;82(2):137–145.
9. Skott L, et al. Achieving and maintaining asthma control in inner-city children. J. Allergy Clin. Immunol. 2011;128(1):56–63.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017). URL: <http://www.gin-asthma.org> (дата звернення: 04.09.2018).
11. Haegström JZ, Funk CD. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease. Chem. Rev. 2011;111(10):5866–5898.
12. Papadopoulos NG, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy. 2012;67(8):976–997.
13. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. N. Engl. J. Med. 2007;357(18):1841–1854.
14. Oliver AJ, et al. Randomized trial of once-daily fluticasone furoate in children with Inadequately Controlled Asthma. Journal of Pediatrics. 2016;178:246–253.
15. Pavord I, et al. Salmeterol plus fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a randomised controlled trial investigating the effects on airway inflammation in asthma. Respiratory Research. 2007; 8:67–72.
16. Eder W, Ege M, Mutius E. The asthma epidemic. N. Engl. J. Med. 2006;355(21):2226–2235.
17. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nature medicine. 2012;18(5):716–725.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ОПТИМИЗАЦИИ ПРИ ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ У ДЕТЕЙ

Е.А. Речкина, Н.Г. Горovenko, В.А. Стриж, С.Н. Руденко, О.М. Кравцова,
З.И. Россоха, С.П. Кирьяченко

Резюме

Проанализирована эффективность базисной терапии бронхиальной астмы у 136 детей и выявлены факторы, которые на нее влияли. Разработана технология персонафицированной фенотип-ассоциированной базисной терапии БА у детей с различными уровнями общего IgE в сыворотке крови и генотипами по гену AT2R1: при генотипе AT2R1 CC и IgE > 400 МЕ/л назначали ингаляционный глюкокортикостероид с бета₂-агонистом длительного действия и антагонист лейкотриеновых рецепторов; при генотипе AT2R1 CC и IgE < 400 МЕ/л – ингаляционный глюкокортикостероид и бета₂-агонист длительного действия; при генотипе AT2R1 AC и IgE > 400 МЕ/л – только антагонист лейкотриеновых рецепторов; при генотипе AT2R1 AC и IgE < 400 МЕ/л – только ингаляционный глюкокортикостероид. Индивидуальный подбор схем базисной терапии с учетом фенотипа пациента и его генотипических особенностей способствовал повышению уровня контроля астмы в 3,4 раза за счет уменьшения частоты дневных и ночных симптомов, сокращения потребности в бронхолитиках короткого действия и усиления экспираторного потока воздуха в легких по показателю объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 16,5%.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, фенотип, генотип, лечение.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2018, № 3

Е. А. Речкина, д-р мед. наук, ст. н. с.

заведующая отделением детской пульмонологии и аллергологии

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,

ул. Н. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03680

тел.: +38 (044) 273-31-26; e-mail: rechkina@ifp.kiev.ua

EFFICIENCY OF THE BASIC THERAPY OF PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA AND THE WAYS OF ITS PERSONIFIED OPTIMIZATION IN GENOTYPIC VARIABLES IN CHILDREN

O.O. Rechkina, N.G. Gorovenko, V.O. Stryzh, S.M. Rudenko, O.M. Kravtsova,
Z.I. Rossokha, S.P. Kiriachenko

Abstract

The efficacy of preventive therapy for bronchial asthma was analyzed among 136 children and influencing factors were determined. The technology of personified phenotype-associated baseline therapy for bronchial asthma in children with different levels of total IgE in blood serum and genotypes with the AT2R1 gene was developed: for the genotype AT2R1 CC and IgE > 400 IU/l an inhaled corticosteroid with a long-acting beta₂-agonist and the leukotriene-receptor antagonist; for the genotype AT2R1 CC and IgE < 400 IU/l – ICS and long-acting beta₂-agonist; for the genotype AT2R1 AC and IgE > 400 IU/l – only leukotriene-receptor antagonist; for the genotype AT2R1 AC and IgE < 400 IU/l – only inhaled corticosteroid. Individual selection of basic therapy regimen, with due to the patient's phenotype and its genotype characteristics, favor to increasing level of asthma control in 3.4 times through the reduction of the day and night symptoms frequency, the need for short-acting bronchodilators and increasing of the expiratory air flow in the lungs by the forced exhalation volume (FEV₁) at 16.5%.

Key words: children, bronchial asthma, phenotype, genotype, treatment.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2018, 3

E.A. Rechkina, doctor of medical science, senior research fellow,

Chief of Pediatric Pulmonology and Allergology dpt.

SO «National Institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovskii of NAMS of Ukraine»

10, M. Amosova str., Kyiv, Ukraine; 03680; tel./fax: +38 (044) 273-31-26; e-mail: rechkina@ifp.kiev.ua