




Базисна терапія бронхіальної астми у дітей з різними ІgЕ-фенотипами та генотиповими особливостями за геном АТ2R1

О. О. Речкіна¹
Н. Г. Горовенко²
В. О. Стриж¹ 
С. М. Руденко¹
З. І. Россоха³
С. П. Кир'яченко³

¹ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ 03038, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ 04112, Україна

³ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», Київ 04112, Україна

Стриж 
 Віра Олександрівна
 strizh@ifp.kiev.ua

Мета дослідження: розробити спосіб базисної терапії персистоючої бронхіальної астми у дітей залежно від вмісту загального ІgЕ у периферичній крові та генотипових особливостей за геном АТ2R1.

Матеріали та методи. У дослідження включено 136 дітей віком 3–17 років з легкою (33,1 %), середньотяжкою (49,3 %) та тяжкою (17,6 %) персистоючою бронхіальною астмою, які до госпіталізації в клініку отримували базисну терапію, проте повного контролю за астмою не досягли. Окрім загальноклінічних і інструментальних методів дослідження у пацієнтів встановлювали генотип на геном АТ2R1 та вміст загального ІgЕ у сироватці крові.

Результати. Розроблено ефективні схеми індивідуальної базисної терапії бронхіальної астми у дітей залежно від рівня загального ІgЕ у сироватці крові та генотипу за геном АТ2R1: при рівні ІgЕ ≥ 400 МО/л та генотипі АТ2R1-1166СС призначали інгаляційний глюкокортикостероїд з β_2 -агоністом пролонгованої дії та антагоніст лейкотрієнових рецепторів; при рівні ІgЕ < 400 МО/л та генотипі АТ2R1-1166СС – інгаляційний глюкокортикостероїд та β_2 -агоніст пролонгованої дії; при рівні ІgЕ ≥ 400 МО/л та генотипі АТ2R1-1166АС – тільки антагоніст лейкотрієнових рецепторів; при рівні ІgЕ < 400 МО/л та генотипі АТ2R1-1166АС – лише інгаляційний глюкокортикостероїд.

Висновки. Персональний добір схем базисної терапії з урахуванням фенотипу пацієнта сприяв підвищенню рівня контролю астми в 3,4 раза за рахунок зменшення частоти денних і нічних симптомів, скорочення потреби в бронхолітиках короткої дії та посилення експіраторного потоку повітря в легенях за показником об'єму форсованого видиху ОФВ1 на 16,5 %.

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

Для цитування: Речкіна ОО, Горовенко НГ, Стриж ВО, Руденко СМ, Россоха ЗІ, Кир'яченко СП. Базисна терапія бронхіальної астми у дітей з різними ІgЕ-фенотипами та генотиповими особливостями за геном АТ2R1. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(2):196–201.

Стаття надійшла до редакції 3 травня 2019 року | Направлена на рецензування 10 червня 2019 року | Прийнята до друку 25 червня 2019 року

ВСТУП

Бронхіальна астма (БА) залишається однією з найактуальніших проблем клінічної педіатрії, оскільки є тяжким алергійним захворюванням, на яке страждає 10,0–15,0 % дітей [1, 2]. Крім того, у дітей, хворих на БА, якість життя часто знижена та існує високий ризик загрозливих життєвих станів.

Незважаючи на великий досвід у лікуванні БА, у цілій низці випадків дотепер зберігаються труднощі [3]. Випадки недостатньо ефективної базисної терапії астми, зокрема серед осіб, які лікувалися впродовж не менше 6 міс., можуть бути спричинені, наприклад, незадовільною прихильністю пацієнта до лікування, персистуючими вплива-

ми тригерів загострення, наявністю коморбідних станів, похибками у техніці інгаляцій, а також – особливостями патогенезу, різними механізмами хронічного запалення, наприклад, лейкотрієн- або стероїдозалежного [4, 5]. Останнє пояснює, чому хворі з персистоючою оборотною обструкцією бронхів (спонтанною або під впливом медикаментів) і схожими клінічними проявами мають різну чутливість до базисних препаратів [6, 7].

В основі патогенезу БА, як хронічного мультифакторного захворювання, на що вказував Ю. І. Фещенко (1999), діють механізми варіативної взаємодії клітин чотирьох типів (опасисті клітини, еозинофільні гранулоцити, лімфоцити, епітеліальні клітини), які під впливом зовніш-

ніх факторів формують різні фенотипи. Тобто не існує БА як єдиної монолітної нозологічної одиниці, хоча думки вчених з цього приводу розходяться.

Світова наукова спільнота, щоб краще зрозуміти неоднорідність БА і причини недостатньої ефективності терапії, домовилася про концепцію фенотипування цієї хвороби. Тому останніми роками активно розвиваються наукові дослідження, які пропонують різні шляхи для визначення індивідуалізованих підходів до ведення кожного хворого, розробляються класифікації БА за фенотиповими кластерами і персональними ендотипами, що є надзвичайно цінним, особливо з огляду на вікову еволюцію астми у дітей [1, 8]

Головною метою ведення хворих на БА є досягнення контролю за симптомами хвороби за допомогою базисної терапії, яку проводять за покроковою ескалаційно-деескалаційною стратегією – «сходінка вгору» / «сходінка вниз», намагаючись використовувати найменш можливу кількість медикаментів, щоб не тільки знизити ризик інвалідизації дітей, але й скоротити економічні витрати сім'ї та держави [9, 10].

Впродовж багатьох років препаратами першої лінії базисної терапії астми залишаються інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), які призначають як монотерапію або в комбінації з β_2 -агоністами пролонгованої дії (LABA); у лікуванні легкої БА, як вказано в Уніфікованому клінічному протоколі, припустимі антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) [9]. Об'єм базисної терапії і режими призначення препаратів встановлюються за критеріями тяжкості та контрольованості захворювання. Чітко визначеного підходу до лікування залежно від фенотипових особливостей чи ген-опосередкованих впливів поки що не існує, хоча індивідуальна схильність до atopії та БА, наприклад, є генетично детермінованою. Як результат, майже 5,0 % пацієнтів потребують терапії високими дозами ІГКС, а 1,0 % – системними глюкокортикостероїдами [11, 12].

З точки зору патогенезу астми сьогодні **виокремлюють три головні фенотипи БА:**

- 1) алергічна;
- 2) неалергічна, спричинена неалергічними імунними та медіаторними механізмами;
- 3) змішана, при якій розвиток і подальший перебіг захворювання відбуваються під дією як інфекційних, так і неінфекційних чинників.

Алергічну БА поділяють на atopічну (IgE-залежну) та неatopічну (neIgE-залежну) [9].

Відомо, що особливості клінічного перебігу БА та відповіді на лікування реалізуються внаслідок взаємодії фенотипових відмінностей, генетичних факторів і зовнішніх чинників. Так, у патогенезі БА беруть участь протеїни, які, наприклад, регулюються експресією гена рецептора ангіотензину II типу 1 (AT2R1), що впливають не тільки на зміну регуляції судинного тонуусу і порушення проліферації елементів судинної стінки, але й на тонуус дихальних м'язів. Поліморфізм гена AT2R1 є одним із прогностичних маркерів розвитку тяжких форм БА у дітей [13]. Відомо також, що маркером алергічного запалення є підвищення рівня загального IgE у сироватці крові, а його зростання більш ніж удвічі корелює з розвитком середньотяжкої та тяжкої atopічної БА у дітей віком 3–17 років [14].

Отже, розуміння клінічних і біологічних фенотипів хвороби є необхідною умовою особливого персоналізованого підходу при розробленні цільової терапії БА, коли вибір препаратів проводиться з урахуванням фенотипу хвороби, що є завжди більш виправданим, ніж емпіричне використання фармакологічних засобів.

Мета дослідження – розробити спосіб базисної терапії персистоючої бронхіальної астми у дітей залежно від вмісту загального IgE у периферичній крові та генотипових особливостей за геном AT2R1.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 136 дітей віком 3–17 років із легкою (33,1 %), середньотяжкою (49,3 %) та тяжкою (17,6 %) персистоючою БА. Окрім загальноклінічних і інструментальних методів дослідження у пацієнтів визначали генотип за геном AT2R1 та встановлювали вміст загального IgE у сироватці крові.

Вміст загального IgE у сироватці крові визначали шляхом проведення твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі μ Quant, BioTek (США) [15]. За вмістом IgE на етапі скринінгу при зверненні в клініку розподіл пацієнтів виявився таким: з IgE-залежною БА – 74,3 %, із neIgE-залежною – 25,7 % дітей.

Для визначення генотипів за геном рецептора ангіотензину II типу 1 (AT2R1) після виділення препаратів ДНК проводили полімеразну ланцюгову реакцію з подальшим рестрикційним аналізом. 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.

До госпіталізації у клініку всі пацієнти отримували базисну терапію: 38,2 % осіб – монотерапію ІГКС; 16,9 % – комбінацію ІГКС+LABA; 5,0 % – ІГКС+АЛТР; 11,8 % – ІГКС+LABA+АЛТР; 7,4 % – монотерапію АЛТР. Проте повного контролю БА ці хворі не досягли: частково контрольовану астму мали 39,7 %, неконтрольовану – 60,3 % дітей, що свідчило про низьку ефективність базисної терапії, яку отримували діти до госпіталізації в клініку. Тому протягом перших днів перебування дітей у клініці згідно з Уніфікованим клінічним протоколом уточнювали діагноз БА за такими складовими: за формою – персистоюча, алергічна, змішана тощо, ступенем тяжкості, рівнем досягнутого контролю, періодом перебігу хвороби (загострення, ремісія), наявністю дихальної недостатності та ускладнень. Оцінювали також зміни у клінічних і лабораторних показниках, у параметрах функції зовнішнього дихання; брали до уваги особливості схем базисної терапії та дотримання пацієнтами рекомендацій лікаря.

Потім допомагали хворим виправити технічні помилки у використанні лікарських препаратів і визначали об'єм базисної терапії на повторний 3-місячний курс: посилювали схеми на «сходінку вгору» або залишали попередніми, але слідкували за правильністю використання інгаляторів і дотриманням хворими режиму лікування, що здійснювали під систематичним щомісячним моніторингом у межах клініки. При цьому враховували не тільки рівень досягнутого контролю на момент обстеження, але й вік дитини (до 5

років і старше 5 років). Як результат проведеної роботи, контролю досягли 70 дітей, або 51,5 %. У решти обстежених (66 дітей) БА залишилась неконтрольованою або частково контрольованою, що становило 48,5 %.

Далі всім дітям, які не досягли повного контролю (66 осіб), на наступні 3 місяці призначали індивідуальну фенотип-асоційовану базисну терапію за диференційованим способом – схеми складали залежно від встановленого вмісту загального IgE у сироватці крові та генотипу за геном AT2R1. При вмісті загального IgE ≥ 400 МО/л і генотипі AT2R1-1166CC додатково до інгаляційного глюкокортикостероїду призначали β_2 -агоніст пролонгованої дії одночасно з антагоністом лейкотрієнових рецепторів; при вмісті загального IgE не вище 400 МО/л і генотипі AT2R1-1166CC додавали до інгаляційного глюкокортикостероїду тільки β_2 -агоніст пролонгованої дії; при вмісті загального IgE > 400 МО/л і генотипі AT2R1-1166AC призначали тільки антагоніст лейкотрієнових рецепторів, а при вмісті загального IgE не вище 400 МО/л і генотипі AT2R1-1166AC – тільки інгаляційний глюкокортикостероїд. Дози всіх препаратів і режими їх введення обирали за алгоритмами Уніфікованого протоколу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Молекулярно-генетичне дослідження, проведене серед 136 дітей, хворих на персистуючу БА, показало, що особливості генотипів за геном AT2R1 впливають на рівень контролю астми. Так, після базисної терапії, проведеної за покроковою стратегією, у групі 66 дітей, які не досягли контролю хвороби, генотип 1166CC зустрічався в 3,5 раза частіше ($\chi^2 = 3,46$; OR = 3,98; 95 % CI (1,04–15,20); $p = 0,041$), а генотип 1166AC – в 1,5 раза частіше ($\chi^2 = 4,14$; OR = 2,16; 95 % CI (1,08–4,29); $p < 0,05$), ніж серед 70 дітей, у яких БА стала контрольованою. Тобто генотипи AT2R1-1166CC та AT2R1-1166AC було прийнято факторами ризику неконтрольованого перебігу астми, що й використали для складання персоналізованих схем базисної терапії.

Привертає увагу те, що серед дітей із контрольованим перебігом астми вміст загального IgE < 400 МО/л зустрічався в 1,3 раза частіше, ніж більш високі показники ($p < 0,05$). В групі з контрольованою астмою виявлено 31 випадок (44,3 %) вмісту IgE ≥ 400 МО/л, а в групі з неконтрольованою (50,0 %) – 33. Частоту розподілу генотипів за геном AT2R1 при різних рівнях контролю БА серед

дітей, які мали високий вміст загального IgE (≥ 400 МО/л), наведено в *табл. 1*.

Проведене дослідження також показало, що шанс неконтрольованого перебігу БА у дітей з генотипом 1166CC за геном AT2R1 зростав у 4 рази (OR = 3,98; 95 % CI (1,04–15,20)), а при генотипі 1166AC – удвічі (OR = 2,16; CI (1,08–4,29)). Крім того, найвищі середні показники вмісту загального IgE було встановлено при генотипі AT2R1-1166CC – (1061,8 \pm 228,9) МО/л, що у 1,8 раза вище, ніж при генотипі AT2R1-1166AC, та у 2,5 раза вище, ніж при генотипі AT2R1-1166AA ($p < 0,05$ у кожному випадку). Тому далі здійснили аналіз поєднаного впливу генотипів за геном AT2R1 і вмісту загального IgE ≥ 400 МО/л на досягнення контролю за симптомами БА.

Вплив комбінації генотипу AT2R1-1166CC та вмісту загального IgE ≥ 400 МО/л на рівень контролю БА у дітей ($\chi^2 = 4,23$; $p = 0,027$) встановлено таким: імовірність неконтрольованої БА у дітей із вмістом загального IgE ≥ 400 МО/л була в 9,6 раза вищою при генотипі AT2R1-1166CC, ніж при інших генотипах за геном AT2R1 (OR = 9,60; 95 % CI (1,12–82,05); $p < 0,05$).

Таким чином, визначено **нові генотипові особливості персистуючої БА у дітей, які пов'язані зі станом антиалергічного імунітету**:

- генотип AT2R1-1166CC з рівнем IgE ≥ 400 МО/л;
- генотип AT2R1-1166CC з рівнем IgE < 400 МО/л;
- генотип AT2R1-1166AC з рівнем IgE ≥ 400 МО/л;
- генотип AT2R1-1166AC з рівнем IgE < 400 МО/л;
- генотип AT2R1-1166AA з будь-яким рівнем IgE.

Виходячи з отриманих даних, було сформовано схеми базисної терапії з урахуванням основних фармакологічних ефектів препаратів-контролерів, що входять до складу базисної терапії астми – ІГКС, LABA і АЛТР. Схеми базисної терапії для лікування персистуючої БА, наведені в *табл. 2*, складали індивідуально, маючи на меті досягти більш виразної протизапальної дії та посилити бронходилататорний ефект як прямого (додавання до ІГКС β_2 -агоніста пролонгованої дії), так і опосередкованого впливу (додавання до ІГКС антагоністів лейкотрієнових рецепторів).

Як уже згадувалося, хворим (66 осіб), у яких астма залишилась неконтрольованою, незважаючи на тривалу базисну терапію, проведenu за загальноприйнятною покроковою стратегією, призначали індивідуальну фенотип-асоційовану базисну терапію (*табл. 2*).

ТАБЛИЦЯ 1

ОЦІНКА ВПЛИВУ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА AT2R1 НА РІВЕНЬ КОНТРОЛЮ БА У ДІТЕЙ ПРИ РІВНІ ЗАГАЛЬНОГО IGE ≥ 400 МО/л

Генотипи за геном AT2R1	Рівень контролю БА				Статистичні параметри*				
	контрольована, n = 31		неконтрольована, n = 33		χ^2	OR	95 % CI	p	C
	абс.	%	абс.	%					
1166AA	14	45,2	11	33,3	0,50	0,60	0,22–1,67	$> 0,05$	0,120
1166AC	16	51,6	14	42,5	0,23	0,69	0,25–1,85	$> 0,05$	0,092
1166CC	1	3,2	8	24,2	4,23	9,60	1,12–82,05	0,027 [#]	0,289

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

ТАБЛИЦЯ 2
СХЕМИ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ПЕРСИСТУЮЧОЇ
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ
З ГЕНОТИПОВИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ
ЗА РОЗРОБЛЕНИМ ІНДИВІДУАЛЬНИМ ФЕНОТИП-
АСОЦІЙОВАНИМ СПОСОБОМ

Генотипи за геном АТ2R1	Ступінь підвищення вмісту загального IgE, МО/л	
	≥ 400	< 400
1166СС	ІГКС+ЛАВА+АЛТР	ІГКС+ЛАВА
1166АС	ІГКС+АЛТР	ІГКС
1166АА	Лікування згідно з Уніфікованим протоколом	

Ефективність терапії у дітей з генотипом АТ2R1-1166АА встановлена задовільною, що не залежало від вмісту загального IgE. Натомість ця категорія хворих продовжувала лікування згідно з Уніфікованим протоколом із щотримісячною корекцією об'єму базисної терапії згідно з цим протоколом.

По закінченні 3-місячного курсу лікування знову оцінювали ефективність, як пропонують алгоритми Уніфікованого протоколу, а результати порівнювали з попередніми показниками цих хворих, коли вони отримували базисну терапію, призначену за покровою стратегією згідно з Уніфікованим протоколом.

Основними критеріями ефективності лікування БА у дітей були критерії контролю за симптомами хвороби, динаміка яких наведена в *табл. 3*.

Згідно з даними *табл. 3*, у разі лікування за розробленим індивідуальним фенотип-асоційованим спосо-

бом частота денних симптомів була у 4,1 раз, нічних – у 4,8 раз, а потреба в препаратах невідкладної допомоги – у 3,3 раз менша ($p < 0,05$ в кожному випадку), порівняно з лікуванням за покровою стратегією згідно з Уніфікованим протоколом. Показники ОФВ1 виявилися вищими у 1,2 раз – $(98,5 \pm 2,6) \%$ і $(82,0 \pm 4,3) \%$, відповідно ($p < 0,05$).

Застосування схеми базисної терапії у дітей з генотипом АТ2R1-1166СС сприяло досягненню контролю за рахунок значного покращення клінічної картини БА: 72,7 % дітей відновили свою фізичну активність, майже всі позбавились проявів БА у нічний період, у 97,0 % потреба в препаратах невідкладної допомоги не перевищувала одного разу на місяць, експираторний потік повітря в легенях за показником ОФВ1 зріс на 16,5 %.

Аналіз ефективності лікування проводили за критеріями рівня контролю астми, викладеними в Уніфікованому протоколі, шляхом порівняння між групами дітей, що отримували терапію за покровою стратегією, та тими, хто лікувався за розробленим індивідуальним фенотип-асоційованим способом (*табл. 4*).

З *табл. 4* видно, що загалом на тлі лікування за фенотип-асоційованим способом контролю БА досягло 78,8 % дітей, а це на 27,3 % більше, ніж при лікуванні за стратегією Уніфікованого протоколу ($\chi^2 = 9,04$; $p < 0,05$). Завдяки цьому у хворих на БА дітей шанс на ефективну базисну терапію при лікуванні за фенотип-асоційованим способом зріс у 3,4 раз (OR = 3,39; 95 % CI (1,58–7,28)).

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

ТАБЛИЦЯ 3
РОЗПОДІЛ ДІТЕЙ ЗА КРИТЕРІЯМИ КОНТРОЛЮ АСТМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗА РОЗРОБЛЕНИМ ІНДИВІДУАЛЬНИМ ФЕНОТИП-АСОЦІЙОВАНИМ СПОСОБОМ ТА СПОСОБОМ УНІФІКОВАНОГО ПРОТОКОЛУ, M ± m

Ознаки контролю БА		Лікування за способом	
Групи ознак	Критерії ознак	уніфікованого протоколу, n = 66	індивідуальним, n = 66
Денні симптоми	Кількість епізодів за 1 тиждень	5,85 ± 1,29	1,42 ± 0,60*
Обмеження активності	Кількість дітей, %	72,7 ± 8,5	27,3 ± 5,0
Нічні симптоми / пробудження	Кількість епізодів за 1 тиждень	2,79 ± 1,07	0,58 ± 0,16*
Потреба в препаратах невідкладної допомоги	Кількість епізодів за 1 тиждень	3,53 ± 0,88	1,05 ± 0,32*
Об'єм форсованого видиху (ОФВ1)	Відсоток від належного значення	82,00 ± 4,32	98,45 ± 2,64*
Загострення	Кількість епізодів за 3 місяці	0,42 ± 0,17	0,18 ± 0,11

Примітка: * різниця вірогідна з показниками лікування за способом Уніфікованого протоколу ($p < 0,05$)

ТАБЛИЦЯ 4
ОЦІНКА ШАНСІВ НА ДОСЯГНЕННЯ ЕФЕКТИВНОЇ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ БА У ДІТЕЙ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗА СПОСОБОМ УНІФІКОВАНОГО ПРОТОКОЛУ ТА РОЗРОБЛЕНИМ ІНДИВІДУАЛЬНИМ ФЕНОТИП-АСОЦІЙОВАНИМ СПОСОБОМ

Контроль за БА	Лікування за способом				Статистичні параметри*				
	уніфікованого протоколу, n = 66		індивідуальним, n = 66		χ^2	OR	95 % CI	p	C
	абс.	%	абс.	%					
Контрольована	34	51,5	52	78,8	9,04	3,39	1,58–7,28	< 0,05	0,252
Неконтрольована	32	48,5	14	21,2					

Примітки: * χ^2 – Хі-квадрат, OR – співвідношення шансів, 95 % CI – довірчий інтервал, p – рівень значущості, C – коефіцієнт спряженості Пірсона

ВИСНОВКИ

Таким чином, розроблений фенотип-асоційований спосіб базисної терапії серед хворих на БА дітей, у порівнянні зі стратегією Уніфікованого протоколу, забезпечує вищий лікувальний ефект, коли схема базисної терапії складається з урахуванням рівня загального IgE і генотипових особливостей за геном АТ2R1 пацієнта. Такий підхід посилює протизапальну і бронходилататорну відповідь на препарати і проявляється покращенням контролю за симптома-

ми хвороби в 3,4 раза (OR = 3,39; 95 % CI (1,58–7,28)) за рахунок зменшення частоти денних симптомів у 4,1 раза, нічних – у 4,8 раза, зменшення потреби у бронхолітиках короткої дії – у 3,3 раза і відновлення експіраторного потоку повітря в легенях за показником ОФВ1 на 16,5 %.

Розроблений фенотип-асоційований спосіб базисної терапії астми у дітей з генотиповими особливостями за геном АТ2R1 простий і може широко застосовуватись в дитячих стаціонарах пульмонологічного та алергологічного профілю, а також – у практиці сімейних лікарів.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976–97. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
2. Eder W, Ege M, Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2226–35. DOI: 10.1056/NEJMra054308.
3. Ненашева НМ. Возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы: реальности и перспективы. *Медицинский совет*. 2013;6:16–26.
4. Кравчук ПГ, Бабаджан ВД, Шелест ОМ, Кожин МІ, Ринді НГ, Крапивко СО. Бронхіальна астма: клінічні, імунологічні та лікувальні аспекти. *Методичні вказівки для студентів та лікарів-інтернів*. Харків: ХНМУ; 2013. 28 с.
5. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1841–54. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.02.005.
6. Haeggström JZ, Funk CD. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease. *Chem Rev*. 2011;111(10):5866–98. DOI: 10.1021/cr200246d.
7. Pavord I, Woodcock A, Parker D, Rice L; the SOLTA study group. Salmeterol plus fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a randomised controlled trial investigating the effects on airway inflammation in asthma. *Resp Res*. 2007;8(1):67–72. DOI: 10.1186/1465-9921-8-67
8. Wenzel SE. Asthma phenotypes : the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine*. 2012;18(5):716-25. DOI: 10.1002/jgf2.7.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей: наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868. Київ: МОЗ України; 2013. 54 с.
10. Global strategy for asthma management and prevention updated 2016 [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2016. 89 p. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-Appendix-2016-final.pdf>
11. Scott L, Morpew T, Bollinger ME, Samuelson S, Galant S, Clement L, et al. Achieving and maintaining asthma control in inner-city children. *Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):56–63. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.020
12. Oliver AJ, Covar RA, Goldfrad CH, Klein RM, Pedersen SE, Sorkness CA, et al. Randomized trial of once-daily fluticasone furoate in children with inadequately controlled asthma. *J Pediatr*. 2016;178:246–53. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.08.010.
13. Речкіна ОО, Стриж ВО, Горовенко НГ, Кир'яченко СП. Прогнозування ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми за генетичними маркерами у дітей. *Укр. пульмонол. журн*. 2016;4:28–32.
14. Султанова НГ. Прогностическое значение определения нейропептидов и показателей иммунной системы при atopической бронхитальной астме у детей. *Медицинские новости*. 2014;8:71–3.
15. Ковальчук ЛВ, Ганковская ЛВ, Рубакова ЭИ. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. М.: Изд-во Рос. гос. мед. ун-та; 2001. 81 с.

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

NATIONAL INSTITUTE OF PHTHISIOLOGY AND PULMONOLOGY NAMED AFTER F. G. YANOVSKY
NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE, DEPARTMENT OF CHILDREN PULMONOLOGY AND ALERGOLOGY

Olena O. Rechkina, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department

Vira O. Stryzh, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, ORCID: 0000-0002-8807-1406

Serhii M. Rudenko, Cand. Sci. (Medicine), Researcher SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION DEPARTMENT OF MEDICAL AND LABORATORY GENETICS

Nataliia H. Gorovenko, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Corr. Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department, ORCID: 0000-0003-4227-7166

REFERENCE-CENTER FOR MOLECULAR DIAGNOSTICS OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

Zoia I. Rossokha, Director of the Center, ORCID: 0000-0002-4767-7364

Svitlana P. Kyriachenko, biologist

**ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ**

«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ», ВІДДІЛЕННЯ ДИТЯЧОЇ ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ТА АЛЕРГОЛОГІЇ

Речкіна Олена Олександрівна – завідувачка відділення, д.м.н., старший науковий співробітник

Стриж Віра Олександрівна – старший науковий співробітник, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8807-1406

Руденко Сергій Миколайович – науковий співробітник, к.м.н.

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ім. П. Л. ШУПИКА, КАФЕДРА МЕДИЧНОЇ ТА ЛАБОРАТОРНОЇ ГЕНЕТИКИ

Горовенко Наталя Григорівна – завідувачка кафедри, д.м.н., проф., чл.-кор. НАМН України ORCID: 0000-0003-4227-7166

«РЕФЕРЕНС-ЦЕНТР З МОЛЕКУЛЯРНОЇ ДІАГНОСТИКИ МОЗ УКРАЇНИ»

Россоха Зоя Іванівна – директорка центру, ORCID: 0000-0002-4767-7364

Кир'яченко Світлана Петрівна – біолог



SUMMARY

Long-term therapy in children with bronchial asthma and various IgE phenotypes and AT2R1 genotypes**Olena O. Rechkina¹, Nataliia H. Gorovenko², Vira O. Stryzh¹, Serhii M. Rudenko¹, Zoia I. Rossokha³, Svitlana P. Kyriachenko³**¹ National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NAMSU, 10 M. Amosova St., Kyiv 03038, Ukraine² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 9 Dorohozhytska St., Kyiv 04112, Ukraine³ Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine, 9 Dorohozhytska St., Kyiv 04112, Ukraine**Aim of the study** – to develop a long-term therapy technology for treatment of persistent bronchial asthma in children, depending on the content of total serum IgE and the genotypic features of the AT2R1 gene.**Materials and methods.** The study consisted of 136 children (ages 3–17 y.o.) with mild (33.1 %), moderate (49.3 %) and severe (17.6 %) persistent bronchial asthma, who had the long-term therapy before arriving at the clinic, but did not have their asthma completely under control. In addition to us of general clinical and instrumental methods of research, the genotypes of the AT2R1 gene and the level of total serum IgE were determined.**Results.** Effective technology of individualized long-term therapy for bronchial asthma in children were developed based on the different level of total serum IgE and the varying AT2R1 genotypes inhaled corticosteroids (ICS) with long-acting beta₂-agonist (LABA) and a leukotriene receptor antagonist (ALTR) were prescribed for the IgE ≥ 400 IU/L and genotype AT2R1-1166CC; ICS and LABA – for the IgE < 400 IU/L and the genotype AT2R1-1166CC; only ALTR – for the IgE ≥ 400 IU/L and the genotype AT2R1-1166AC; only ICS – for the IgE < 400 IU/L and the genotype AT2R1-1166AC.**Conclusion.** The individualization of long-term therapy regimens, that is based on the phenotype-genotype of the patient showed a 3.4 x increase in the achieved level of control of the asthma, characterized by a decrease in the frequency of both daytime and nighttime symptoms, a reduced need for short-acting inhaled beta-agonists and an increase in the expiratory flow of air in the lungs, exhibited in the measurement of the volume of the forced expiratory flow FEV1 on 16.5 %.**Key words:** children, bronchial asthma, phenotype, genotype, treatment.**For citation:** Rechkina OO, Gorovenko NH, Stryzh VO, Rudenko SM, Rossokha ZI, Kyriachenko SP. Long-term therapy in children with bronchial asthma and various IgE phenotypes and AT2R1 genotypes. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2019;25(2):196–201.

The article was received on May 20, 2019 | For review, June 17, 2019 | Accepted for publication on June 25, 2019

**Vira O. Stryzh**
strzh@ifp.kiev.ua

РЕЗЮМЕ

Базисная терапия бронхиальной астмы у детей с разными IgE-фенотипами и генотипическими особенностями по гену AT2R1**Е. А. Речкина¹, Н. Г. Горovenko², В. А. Стриж¹, С. Н. Руденко¹, З. И. Россоха³, С. П. Кирьяченко³**¹ Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», ул. Николая Амосова, 10, Киев 03038, Украина² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, Киев 04112, Украина³ Государственный институт «Референс-центр по молекулярной диагностике МОЗ Украины», ул. Дорогожицкая, 9, Киев 04112, Украина**Цель исследования** – разработать способ базисной терапии персистирующей бронхиальной астмы у детей в зависимости от содержания общего IgE в периферической крови и генотипических особенностей по гену AT2R1.**Материалы и методы.** В исследование включено 136 детей в возрасте 3–17 лет с легкой (33,1 %), среднетяжелой (49,3 %) и тяжелой (17,6 %) персистирующей бронхиальной астмой, которые до поступления в клинику получали базисную терапию, однако полного контроля астмы не достигли. Кроме общеклинических и инструментальных методов исследования, у пациентов устанавливали генотип по гену AT2R1 и содержание общего IgE в сыворотке крови.**Результаты.** Разработаны эффективные схемы индивидуальной базисной терапии бронхиальной астмы у детей в зависимости от уровня общего IgE в сыворотке крови и генотипа по гену AT2R1: при IgE > 400 МЕ/л и генотипе AT2R1-1166CC назначали ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) с в₂-агонистом пролонгированного действия (LABA) и антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛТР); при IgE < 400 МЕ/л и генотипе AT2R1-1166CC – ИГКС и LABA; при IgE > 400 МЕ/л и генотипе AT2R1-1166AC – только АЛТР, при IgE < 400 МЕ/л и генотипе AT2R1-1166AC – только ИГКС.**Выводы.** Персональный подбор схем базисной терапии с учетом фенотипа-генотипа пациента 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 ОФВ1 на 16,5 %.**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, фенотип, генотип, лечение.**Для цитирования:** Речкина ЕА, Горovenko НГ, Стриж ВА, Руденко СН, Россоха ЗИ, Кирьяченко СП. Базисная терапия бронхиальной астмы у детей с разными IgE-фенотипами и генотипическими особенностями по гену AT2R1. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины.* 2019;25(2):196–201.

Статья поступила в редакцию 20 мая 2019 | Направлена на рецензирование 17 июня 2019 | Принята в печать 25 июня 2019