

УДК: 616.248-053.2-08

Л. А. Іванова, М. Н. Гарас

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Оцінка ефективності базисної терапії тяжкої бронхіальної астми у дітей із делеційним поліморфізмом генів другої фази біотрансформації ксенобіотиків (*GSTT1* і *GSTM1*)

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, лікування, делеційний поліморфізм генів *GSTT1* і *GSTM1*.

Бронхіальна астма (БА) є розповсюдженою патологією, яка уражає до 4 % дорослого та 9–13 % дитячого населення розвинутих країн [1, 2]. Щонайменше 10–12 % пацієнтів із БА страждають на тяжку форму захворювання, яка не піддається контролю, незважаючи на уникнення контакту з тригерними чинниками навколишнього середовища, проведення адекватної терапії та оптимальне дотримання режиму лікування [3]. Сучасним підходом у лікуванні БА вважається сходинова терапія з урахуванням тяжкості та рівня контролю над захворюванням [4]. Контроль астми вважається кінцевою метою терапії [5].

Використання інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) є «наріжним каменем» у досягненні та втриманні контролю у хворих на персистувальну БА [6], оскільки зазначені препарати зменшують ризик загострень та необхідність у госпіталізації до відділень інтенсивної терапії [7, 8]. Зважаючи на те, що в основі БА лежить запальний процес у бронхах, він є найважливішою мішенню протиастматичного лікування [9], а ІГКС є найбільш ефективними засобами контролю над процесами запалення дихальних шляхів у пацієнтів [6, 10].

Одним із аспектів недостатнього контролю тяжкої БА є її фенотипова неоднорідність, зокрема за віком дебюту (астма раннього та пізнього початку), характером запалення бронхів (еозинофільний

та нееозинофільний), швидкістю обструкції нижніх дихальних шляхів (торпідна та лабільна обструкція), відповіддю на базисну терапію (стероїд-чутлива та резистентна БА) [11–13].

Окрім фенотипової гетерогенності на неоднорідність відповіді на лікування впливає поліморфізм генів ферментів другої фази біотрансформації ксенобіотиків. Під впливом даних ферментів ксенобіотики (у тому числі лікарські препарати) перетворюються на водорозчинні нетоксичні продукти, які виводяться з організму за участю ферментів третьої фази детоксикації. Ця генетично запрограмована система робить унікальними адаптаційні можливості кожної людини, її стійкість до ушкоджувальних чинників зовнішнього середовища. Гени, що контролюють синтез вказаних ферментів, характеризуються значним популяційним поліморфізмом, який нерідко супроводжується появою функціонально неповноцінних алелей, наявність яких може як сприяти розвитку БА, так і зумовлювати різну ефективність відповіді на лікування [14–16].

Мета дослідження: оптимізувати індивідуальний підхід до лікування БА за результатами оцінки ефективності базисного протирецидивного лікування дітей шкільного віку, хворих на тяжку персистувальну БА, при делеційному поліморфізмі генів другої фази біотрансформації ксенобіотиків (*GSTT1* і *GSTM1*).

Матеріали та методи дослідження

На базі пульмоалергологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці, Україна) з дотриманням принципів біоетики обстежено 70 дітей, хворих на тяжку БА. Середній вік пацієнтів становив $(11,9 \pm 0,4)$ року, переважали хлопчики (67,1 %) та мешканці сільської місцевості (62,9 %).

Пацієнтам проведено генотипування *GSTM1* і *GSTT1*. Загальну геномну ДНК виділяли із крові за стандартним протоколом. Поліморфізм *GSTT1* і *GSTM1* виявляли методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції і аналізували методом електрофорезу в 2 % агарозному гелі [17]. Делеції генів *GSTT1* і *GSTM1* позначали як *T1del* і *M1del*. Гомо- чи гетерозиготність за нормальної копії гена — *T1+* і *M1+*. Очікувану довжину фрагментів ДНК (431 нп для *GSTT1* і 120 нп для *GSTM1*) розраховували за допомогою пакету програм комп'ютерної обробки даних DNASTAR з використанням послідовностей вказаних генів, наявних в базі даних Genbank. Гомозиготні форми з делецією обох копій генів *GSTM1* і *GSTT1* ідентифікували за відсутності відповідного фрагмента на електрофореграмі і позначали як *M1del* і *T1del*. Відповідно, наявність цих фрагментів на електрофореграмах свідчила про гомо- або гетерозиготність за нормальної копії гена. Такий генотип позначали як *M1+* і *T1+* [18].

Залежно від наявності або відсутності делецій в генах *GSTT1* і *GSTM1* сформовано 2 клінічні групи пацієнтів. Першу склали 33 школяра без поліморфізму зазначених генів, другу — 37 дітей з наявністю делецій в будь-якій алелі визначеного гена. За основними клінічними характеристиками вказані клінічні групи були порівнянними.

Визначення контролю над перебігом захворювання проводили з використанням АСТ-тесту (Астма-контроль тест, Quality Metric Incorporated, 2002) [19, 20], згідно з яким кожне питання оцінювалося від 0 до 5 балів. По мірі покращання контролю астми зростала сумарна кількість балів, а показником задовільного контролю вважали кількість балів 16 і більше. Об'єм та режим базисного лікування БА визначався чинними міжнародними та національними протоколами [21, 22] та передбачав використання інгаляційних комбінованих препаратів ГКС та пролонгованих селективних β_2 -адреноміметиків. Призначена базисна терапія була еквівалентною за дозуванням ІГКС у всієї когорти обстежених пацієнтів, її ефективність оцінювали проспективним методом через 3 місяці з урахуванням зниження абсолютного ризику, зниження відносного ризику із урахуванням мінімального числа хворих, котрих необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату [23, 24].

Результати та їх обговорення

Попри регламентовані міжнародними та національними директивними документами заходи лікувальної допомоги дітям із БА [21, 22], досить частою, особливо у випадках тяжкого персистування захворювання, є проблема досягнення та втримання контролю

над його проявами, що є основною метою лікування. Це може бути зумовлене низькою прихильністю до тривалого курсу терапії, неадекватними оцінкою тяжкості та ступеневістю лікування у випадку «загострення—ремісія» та впродовж періодів ремісії, а також недосконалістю індивідуалізованого підходу з урахуванням фенотипової неоднорідності захворювання.

В результаті дослідження відмічено, що у хворих на тяжку астму після проведеного контролюючого лікування вірогідно підвищилась толерантність до фізичного навантаження, а також дещо зменшилась частота виникнення симптомів захворювання в денний і нічний час та необхідність застосування короткодійного β_2 -адреноміметика (табл. 1).

Літературні джерела досить активно висвітлюють залежність інтенсивності та тривалості полегшувальної терапії у нападному періоді від наявності делецій у генах ферментів другої фази біотрансформації ксенобіотиків *GSTM1* та *GSTT1* у дітей, хворих на БА. Зокрема, за відсутності делеційного поліморфізму *GSTM1* та *GSTT1* період загострення БА потребує більш активного лікування, зокрема призначення глюкокортикостероїдних препаратів системної дії, що пояснюється швидкою фармакокінетикою лікарських засобів при збереженій функціональній активності генів, що кодують окремі ферменти системи біотрансформації ксенобіотиків [25]. Проте вказане твердження наразі є дискусійним та недостатньо вивчене стосовно базисного лікування БА [26]. Екстраполюючи вказані припущення на ефективність базисної терапії щодо можливої варіабельності лікувального ефекту, нами оцінена ефективність протизапальної терапії у хворих на тяжку БА залежно від наявності (або відсутності) у хворих делецій у генах *GSTM1* та *GSTT1* (табл. 2).

Отримані дані дають підстави стверджувати, що у хворих на тяжку БА при повноцінних генах

Таблиця 1
Оцінка контролю тяжкої БА до та після призначення протирецидивного лікування у хворих за АСТ-тестом

Показник контролю	Оцінка контролю, бали		P
	До призначення лікування	Після призначення лікування	
Обмеження активності	$3,0 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,2$	$< 0,05$
Денні симптоми	$2,8 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,3$	$> 0,05$
Нічні симптоми	$3,7 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2$	$> 0,05$
Потреба в β_2 -агоністах	$3,0 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,3$	$> 0,05$
Самооцінка контролю	$3,2 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,2$	$> 0,05$
Сумарна оцінка	$15,7 \pm 0,7$	$17,6 \pm 0,9$	$> 0,05$

Таблиця 2

Оцінка контролю тяжкої БА до та після
призначення протирецидивного лікування у хворих
з генотипом T1+M1+ за АСТ-тестом

Показник контролю	Оцінка контролю, бали		p
	До призначення лікування	Після призначення лікування	
Обмеження активності	3,0 ± 0,2	3,8 ± 0,4	> 0,05
Денні симптоми	2,9 ± 0,3	3,8 ± 0,2	> 0,05
Нічні симптоми	3,4 ± 0,4	3,0 ± 0,4	> 0,05
Потреба в β ₂ -агоністах	3,1 ± 0,5	3,2 ± 0,6	> 0,05
Самооцінка контролю	3,3 ± 0,3	3,0 ± 0,3	> 0,05
Сумарна оцінка	15,6 ± 1,3	16,8 ± 1,5	> 0,05

Таблиця 3

Оцінка контролю тяжкої БА до та після призначення
протирецидивного лікування у хворих з делеціями
у генах GSTM1 та GSTT1 за АСТ-тестом

Показник контролю	Оцінка контролю, бали		p
	До призначення лікування	Після призначення лікування	
Обмеження активності	3,1 ± 0,3	4,2 ± 0,3	< 0,05
Денні симптоми	3,2 ± 0,4	3,7 ± 0,4	> 0,05
Нічні симптоми	4,0 ± 0,3	4,3 ± 0,2	> 0,05
Потреба в β ₂ -агоністах	3,0 ± 0,4	3,7 ± 0,3	> 0,05
Самооцінка контролю	3,2 ± 0,1	3,8 ± 0,2	> 0,05
Сумарна оцінка	16,5 ± 1,0	19,7 ± 1,1	< 0,05

GSTM1 та *GSTT1* проведена терапія виявилась ефективною, здебільшого за рахунок підвищення толерантності до фізичного навантаження зі зменшенням обмеження повсякденної активності та частоти денних симптомів. Водночас сумарна позитивна динаміка контролю мала лише тенденцію до покращання.

При оцінці ефективності лікування хворих на тяжку БА за наявного делеційного поліморфізму генів другої фази біотрансформації ксенобіотиків звертає на себе увагу вірогідна динаміка покращання контролю в основному за рахунок регресу обмеження повсякденної активності, а також покращання самооцінки контролю, зменшення частоти денних і нічних симптомів та необхідності використання препаратів короткодійних селективних адреноміметиків (табл. 3).

Частка дітей, хворих на тяжку БА, з генотипом *T1+M1+* та задовільним контролем до лікування склала 25,0 %, після проведеної терапії – 42,8 % ($P_0 > 0,05$). У групі хворих із тяжкою БА та делеціями у вказаних генах ці показники становили відповідно 53,7 та 83,3 % ($P_0 < 0,05$). Згідно з отриманими результатами, у групі дітей, хворих на тяжку БА, за наявного делеційного поліморфізму генів другої фази біотрансформації ксенобіотиків на тлі базисної терапії відмічалися дещо вищі показники контролю захворювання – (19,7 ± 1,1) бала, ніж у пацієнтів 1-ї клінічної групи – (16,8 ± 1,5) бала, $p > 0,05$. Водночас, частка дітей 2-ї клінічної групи, що досягла задовільного контролю, виявилась вірогідно більшою (83,3 %) у порівнянні з хворими на тяжку БА дітьми з повноцінними генами *GSTM1* та *GSTT1* (42,8 %, $P_0 < 0,05$).

Зокрема, зниження абсолютного ризику неконтрольованого перебігу тяжкої БА у хворих без делеційного поліморфізму генів *GSTM1* та *GSTT1* становило 17,8 %,

зниження відносного ризику – 23,7 % при числі хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату, 5,6. Водночас, зниження абсолютного ризику неконтрольованого перебігу тяжкої БА у школярів із делеційним поліморфізмом вказаних генів становило 29,6 %, зниження відносного ризику – 63,9 % при мінімальній кількості хворих, яких слід пролікувати для отримання одного позитивного результату, 3,3.

Таким чином, показники ефективності базисної протирецидивної терапії у дітей, хворих на тяжку БА, з делеціями у генах *GSTM1* та *GSTT1* виявилися вищими, ніж у пацієнтів з повноцінними копіями вказаних генів. Виявлені закономірності могли пояснюватися тим, що або функцію дефектних генів при їх делеційному поліморфізмі могли брати на себе інші локуси, або уповільнена біотрансформація медикаментозних засобів у дітей 2-ї клінічної групи призводила до їх тривалої активності в організмі.

Висновки

1. Після проведеної базисної терапії в обох клінічних групах виявлено покращання контрольованості перебігу БА.

2. Показники ефективності базисної протирецидивної терапії у дітей, хворих на тяжку БА, із делеційним поліморфізмом генів біотрансформації ксенобіотиків *GSTM1* та *GSTT1* виявилися вищими, ніж у школярів з повноцінними копіями вказаних генів, зокрема за рахунок дещо вищого показника АСТ-тесту та вірогідно більшої частки пацієнтів, що досягли задовільного контролю.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці динаміки лабораторних та спірометричних показників на тлі базисної терапії залежно від наявності

чи відсутності делецій генів другої фази біотрансформації ксенобіотиків *GSTM1* та *GSTT1*.

Список літератури

1. *Donner C. F.* AIMAR survey on complex forms of bronchial asthma and COPD, their management and perception of critical issues [Text] / C. F. Donner, A. Visconti // *Donner and Visconti Multidisciplinary Respiratory Medicine*. – 2014. – Vol. 9. – P. 52–55.
2. *Epidemiology of bronchial asthma and asthma control assessment in Henan Province, China* [Text] / W. Zhang, X. Chen, L. Ma // *Transl. Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 5–9.
3. *Levine S. J.* Narrative Review: The Role of Th2 Immune Pathway Modulation in the Treatment of Severe Asthma and Its Phenotypes [Text] / S. J. Levine, S. E. Wenzel // *Annals of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 152, № 4. – P. 232–237.
4. *Fanta C. H.* Asthma [Text] / C. H. Fanta // *The New England J. of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, № 10. – P. 1002–1014.
5. *Managing asthma patients: which outcomes matter?* [Text] / A. P. Greening, D. Stempel, E. D. Bateman [et al.] // *European Resp. Rev.* – 2008. – Vol. 17. – P. 53–61.
6. *O'Connell E. J.* Optimizing inhaled corticosteroid therapy in children with chronic asthma [Text] / E. J. O'Connell // *Pediatric Pulmonology*. – 2005. – Vol. 39, № 1. – P. 74–83.
7. *Modifiable Risk Factors for Suboptimal Control and Controller Medication Underuse Among Children With Asthma* [Text] / L. A. Smith, B. Bokhour, K. H. Hohman [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122, № 4. – P. 760–769.
8. *Martinez D.* Managing Childhood Asthma: Challenge of Preventing Exacerbations Fernando [Text] / D. Martinez // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 123 (Suppl). – P. 146–150.
9. *Kim C.-K.* The Validity of Induced Sputum and Bronchoalveolar Lavage in Childhood Asthma C.-K. Kim, Y. Y. Koh, Z. Callaway [Text] // *J. of Asthma*. – 2009. – Vol. 46, № 2. – P. 105–112.
10. *Parameswaran K.* Treatment Strategy for Asthma One for All and All for One? [Text] / K. Parameswaran // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 2. – P. 221–223.
11. *Уманець Т. Р.* Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей [Текст] / Т. Р. Уманець // *Перинатологія та педіатрія*. – 2011. – № 2. – С. 69–71.
12. *Carolan B. J.* Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances [Text] / B. J. Carolan, E. R. Sutherland // *The J. of All. and Clin. Immun.* – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. 627–634.
13. *Green R. H.* Stability of inflammatory phenotypes in asthma [Text] / R. H. Green, I. Pavord // *Thorax*. – 2012. – № 2. – P. 46–57.
14. *Алимова Ю. Б.* Инновационный подход к диагностике фенотипов бронхиальной астмы у детей на основании изучения полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков [Текст] / Ю. Б. Алимова, Л. А. Желенина, А. Н. Галустьян [и др.] // *Инновационные методы диагностики и лечения*. – 2012. – № 2. – С. 87–93.
15. *Сардарян И. С.* Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей при различных аллельных полиморфизмах генов «предрасположенности» (*GSTT1*, *GSTM1*, *ACE*, *eNOS*): автореф. дис. к. мед. наук: 14.00.09 / Сардарян И. С. – СПб., 2009. – 18 с.
16. *GSTM1 and GSTP1 and respiratory health in asthmatic children exposed to ozone* [Text] / I. Romieu, M. Ramirez-Aguilar, J. Sienra-Monge [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 953–959.
17. *Выделение ДНК из крови*. [Электронный ресурс] // *Практическая молекулярная биология* // Режим доступа: www.molbiol.edu.ru.
18. *Тюменцева Е. С.* Использование молекулярно-генетических методов в исследовании наследственных основ предрасположенности к atopическим болезням у детей [Текст] / Е. С. Тюменцева, Н. В. Петрова, И. И. Балаболкин и др. // *Рос. аллерголог. журн.* – 2011. – № 3. – С. 48–55.
19. *Childhood Asthma Control Test*. [Электронный ресурс] / *The American Lung Association* // Режим доступа: www.asthmacontrol.com/child.

20. *Огородова Л. М.* Тест по контролю над астмой у детей (Children Asthma Control Test) – современный инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой у детей, соответствующий новой концепции GINA 2006 [Текст] / Л. М. Огородова, Е. Л. Тимошина // *Педиатрическая фармакология*. – 2006. – № 3. – С. 39–43.

21. *Global strategy for asthma management and prevention*, Revised 2014 [Электронный ресурс] / J. M. FitzGerald, E. D. Bateman, J. Bousquet [et al.] // Режим доступа: www.ginasthma.org.

22. *Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі* [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 // Режим доступа: www.document.ua.

23. *Medical Epidemiology* [Text] / R. S. Greenberg, S. R. Daniels, W. D. Flanders [et al.]. – [4th Edition]. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196 p.

24. *Біостатистика* [Текст] / за ред. проф. В. Ф. Москаленка. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.

25. *Микалюк Л. В.* Особенности дезобструктивной терапии в приступном периоде бронхиальной астмы у детей с делеционным полиморфизмом генов *GSTT1* и *GSTM1* [Текст] / Л. В. Микалюк, А. В. Галушинская // *Журн. Гродненск. гос. мед. ун-та*. – 2014. – № 1. – С. 56–59.

26. *Микалюк Л. В.* Ефективність стартової дезобструктивної терапії бронхіальної астми у дітей залежно від поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз *GSTT1* та *GSTM1* [Текст] / Л. В. Микалюк // *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. – 2013. – № 22. – С. 262–268.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ ДЕЛЕЦИОННОМ ПОЛИМОРФИЗМЕ ГЕНОВ ВТОРОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ (*GSTT1* И *GSTM1*)

Л. А. Иванова, Н. Н. Гарас

Резюме

Контроль бронхиальной астмы (БА) считается конечной целью терапии. Одним из аспектов недостаточного контроля тяжелой БА является ее фенотипическая неоднородность. Кроме фенотипической гетерогенности в основе неоднородности ответа на лечение находится полиморфизм генов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков. Указанные гены имеют значительный популяционный полиморфизм, который нередко сопровождается появлением функционально неполноценных аллелей, наличие которых может как способствовать развитию БА, так и вызывать разную эффективность ответа на лечение.

Цель исследования: оценить эффективность базисной противоревматической терапии у детей школьного возраста, больных тяжелой персистирующей БА, при делеционном полиморфизме генов второй фазы биотрансформации ксенобиотиков (*GSTT1* и *GSTM1*).

Материалы и методы исследования. На базе пульмоаллергологического отделения Областной детской клинической больницы (г. Черновцы, Украина) обследовано 70 детей, больных тяжелой БА. Пациентам проведено генотипирование *GSTM1* и *GSTT1*. В зависимости от наличия (37 детей, 2-я группа) или отсутствия (33 школьника, 1-я группа) делеций в генах *GSTT1* и *GSTM1* сформированы 2 клинические группы. Определение контроля за ходом заболевания проводили с использованием АСТ-теста проспективным методом через 3 месяца.

Результаты исследования. Установлено, что под влиянием противоревматического лечения полного контроля БА достигли 43,8 % пациентов, частичного – 37 % страдающих тяжелой БА. У больных тяжелой БА и с полноценными генами *GSTM1* и *GSTT1* базисная терапия оказалась эффективной в основном за счет повышения толерантности к физической нагрузке с уменьшением ограничения повседневной

активности и урежением дневных симптомов. В то же время суммарная положительная динамика контроля не получила достоверных значений. При оценке эффективности лечения пациентов 2-й группы наблюдается достоверная динамика улучшения контроля в основном за счет регресса ограничения повседневной активности, а также улучшения самооценки контроля, урежения дневных и ночных симптомов и необходимости использования препаратов быстродействующих селективных адреномиметиков. Снижение абсолютного риска неконтролируемого течения тяжелой БА у больных без делеционного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* составило 17,8 %, снижение относительного риска — 23,7 % при числе больных, которых необходимо пролечить для получения одного положительного результата, 5,6. В то же время, снижение абсолютного риска неконтролируемого течения тяжелой БА у школьников с делеционным полиморфизмом указанных генов составило 29,6 %, снижение относительного риска — 63,9 % при минимальном количестве больных, которых следует пролечить для получения одного положительного результата, 3,3.

Выводы. После проведенной базисной терапии в обеих клинических группах выявлено улучшение контролируемости течения БА. На фоне базисного противорецидивного лечения показатели контроля заболевания у детей с тяжелой БА и делеционным полиморфизмом генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1* и *GSTT1* оказались достоверно выше, чем у школьников с полноценными копиями указанных генов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, лечение, делеционный полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1*.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2015, № 3

Л. А. Иванова

д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии

и детских инфекционных болезней

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»

ул. Гоголя, 11, Черновцы, 658000

тел.: +38(050)942-20-98

e-mail: lorina.ivanova@gmail.com

EFFICIENCY ESTIMATION OF BASIC THERAPY OF SEVERE ASTHMA IN CHILDREN WITH DELETION POLYMORPHISM GENE OF SECOND PHASE BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS (*GSTT1*, *GSTM1*)

L. A. Ivanova, M. N. Garas

Summary

Asthma control is considered to be the final goal of asthma therapy. One aspect of inadequate control of severe asthma is phenotypic heterogeneity of disease. In addition to phenotypic heterogeneity, heterogeneity

of response to treatment is based on the polymorphism gene of second phase biotransformation of xenobiotics. These genes are characterized by significant population polymorphism, which is often accompanied by functionally defective alleles with asthma development or can cause various effectiveness of response to treatment.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of antirecurrent basic treatment of schoolchildren, suffering from severe persistent asthma with deletion polymorphism in the gene of phase II biotransformation of xenobiotics (*GSTT1*, *GSTM1*).

Material and methods. In pulmoallergologic department of Regional Children Clinical Hospital (Chernivtsi, Ukraine) 70 children with severe asthma were examined. Patients were performed genotyping *GSTM1* and *GSTT1*. Depending on availability (37 children, the 2nd group) or absence (33 students, 1st group) deletions in the *GSTM1* and *GSTT1* genes two clinical groups of patients were formed. Determining asthma control was performed using ACT-test with prospective method after 3 months.

Results. It was established that exposure antirecurrent basic asthma treatment helped to achieve complete control in 43,8 % of patients, partial control in 37 % of patients with severe asthma. In patients with severe asthma and complete genes *GSTM1* and *GSTT1* the therapy has proved effective by mainly increasing exercise tolerance with a decrease of daily activity limit and decrease daytime symptoms, while total positive dynamics of control has not acquired probable values. In assessing the effectiveness of treatment in 2nd group is observed significant dynamics as improving control by mostly regression of daily activity limit, improving of self control evaluation, decrease daytime and nighttime symptoms and necessity of using short-active β_2 -agonists. Absolute risk reduction of uncontrolled severe asthma in patients without deletion polymorphisms in genes *GSTM1* and *GSTT1* was 17,8 %, relative risk reduction was 23,7 %, number needed to treat was 5,6 patients. However, the absolute risk reduction of uncontrolled severe asthma in patients with gene deletion polymorphism was 29,6 %, relative risk reduction was 63,9 %, number needed to treat was 3,3 patients.

Conclusions. After the basic treatment improving of asthma controllability was detected in both clinical groups. Control indices of the disease in children with severe asthma and deletion polymorphisms of genes biotransformation of xenobiotics *GSTM1* and *GSTT1* were proved to be significantly higher than in schoolchildren with complete copies of these genes.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2015, 3

L. A. Ivanova

PhD., MD., Professor

SI «Bukovinian State Medical University»

Theatre Square, 2, Chernivtsi, 58002

tel.: +38(037)255-37-54

e-mail: lorina.ivanova@gmail.com