

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

БОНДАРКОВА АННА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.248-06-085:575.113:577.112(043.3)

**ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
ЗАЛЕЖНО ВІД GLN27GLU-ПОЛІМОРФІЗМУ
ГЕНА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ**

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018



Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Сумському державному університеті МОН України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Пристапа Людмила Никодимівна,

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України,
завідувач кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Сушко Віктор Олександрович,

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України», перший заступник
генерального директора з наукової роботи, керівник відділу медичної
експертизи та лікування наслідків впливу радіаційного опромінення

доктор медичних наук, доцент

Ступницька Ганна Ярославівна,

Буковинський державний медичний університет, доцент кафедри
внутрішньої медицини та інфекційних хвороб

Захист дисертації відбудеться «28» січня 2019 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «27» грудня 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Бронхіальна астма (БА), як і раніше, залишається однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасності, що зумовлено великою поширеністю цього захворювання. На сьогодні у світі на БА хворіє близько 300 мільйонів осіб. В Україні захворюваність на БА становить 488,8 хворих на 100 тис. дорослого населення і щорічно вперше діагностується приблизно у 8 тис. осіб (Фещенко Ю. І., 2015, 2016).

БА належить до групи мультифакторіальних захворювань, етіологія та патогенез яких визначаються складною взаємодією факторів довкілля і генетичних (Kumar A. et al., 2014; GINA, 2016; Ernie H. C., 2016). Численні генетичні та епідеміологічні дослідження визначили роль поліморфних варіантів генів кортикостероїдного (КС) і β_2 -адренергічного рецепторів, фактора некрозу пухлин- α , ферментів біотрансформації ксенобіотиків та ін. у розвитку БА (Liang S. Q. et al., 2014; Lima J. J. et al., 2015).

Особливе місце серед генів-кандидатів, що відіграють роль у розвитку БА, займають гени β_2 -адренергічних рецепторів. Є дані щодо асоціації Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів із розвитком (Marson F. A. et al., 2014), ступенем тяжкості (Louis R. et al., 2009; Pereira A. C. et al., 2010) та рівнем контролю БА (Carlos E. et al., 2014).

Цей поліморфізм є важливим генетичним маркером ефективності лікування БА, оскільки здатний змінювати функцію β_2 -адренергічних рецепторів та впливати на відповідь на β_2 -агоністи короткої і тривалої дії. Результати багатьох досліджень доводять зв'язок індивідуальної варіабельності відповіді на β_2 -агоністи тривалої дії (БАТД) та розвитку толерантності до їх бронходилататорного ефекту із Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів (Wechsler M. et al., 2006; Fuso L. et al., 2013; Petrovic-Stanojevic N. et al., 2014), проте окремі наводять суперечливі дані (Martinez F. D. et al., 2007; Isaza C. et al., 2012).

В Україні не вивчали Gln27Glu-поліморфізм гена β_2 -адренергічних рецепторів у хворих на БА, зокрема з урахуванням супутньої патології, а також зв'язок цього поліморфізму з розвитком, клінічним перебігом та ефективністю лікування.

З огляду на вищезазначене актуальними на сьогодні залишаються питання дослідження зв'язку Gln27Glu-поліморфного варіанта гена β_2 -адренергічних рецепторів із розвитком та клінічними особливостями перебігу захворювання, а також модифікація лікування для підвищення ефективності контролю БА з урахуванням цього поліморфізму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти Медичного інституту СумДУ «Особливості перебігу та лікування хвороб внутрішніх органів під впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища та ожиріння» (номер державної реєстрації 0110U004928).

Мета дослідження – підвищення ефективності ведення хворих на бронхіальну астму залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів шляхом додавання тіотропію броміду до лікування інгаляційними кортикостероїдами (іКС) та БАТД.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів у хворих на бронхіальну астму та в групі контролю.
2. Дослідити ризик розвитку бронхіальної астми залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів.
3. Проаналізувати ступінь тяжкості та рівень контролю бронхіальної астми залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів.
4. Провести фенотипування бронхіальної астми з урахуванням клінічних ознак та дослідити частоту генотипів досліджуваного поліморфізму у виділених кластерах.
5. З'ясувати частоту Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів у хворих на бронхіальну астму з урахуванням наявності ожиріння та артеріальної гіпертензії (АГ) і ризик їх розвитку.
6. Дослідити клінічну ефективність базисного лікування та обґрунтувати доцільність його модифікації залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів у хворих на бронхіальну астму.

Об'єкт дослідження: бронхіальна астма різного ступеня тяжкості та рівнів контролю.

Предмет дослідження: ризик виникнення БА і супутньої патології (артеріальна гіпертензія та ожиріння) у хворих на БА, ступінь тяжкості, рівень контролю, ефективність лікування залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні (комп'ютерна спірографія), антропометричні, медико-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція) та статистичний аналіз (SPSS Statistics 21,0).

Наукова новизна одержаних результатів.

Уточнено наукові дані щодо частоти алелів та генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів. У хворих на БА частота Gln (C)-, Glu (G)- алелів становила 71,0 та 29,0 %, а генотипів C/C, C/G, G/G – 52,3; 37,4 та 10,3 % відповідно.

Доповнено наукові дані щодо зв'язку Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів із ризиком розвитку, ступенем тяжкості та рівнем контролю БА; в носіїв Glu27Glu-генотипу ризик виникнення БА збільшувався у 2,0 рази порівняно з носіями Gln27Gln-генотипу, а в носіїв Glu-алеля – в 1,6 рази порівняно з носіями Gln-алеля. Виявлено, що у хворих із легким перебігом та контрольованою БА превалював Gln27Gln-генотип, а у хворих із тяжким та неконтрольованим перебігом – Glu27Glu-генотип.

Вперше за допомогою фенотипування хворих на БА за клінічними ознаками ідентифіковано кластери, які відрізняються за віковим дебютом, гендерною ознакою, тяжкістю перебігу, рівнем контролю та ефективністю

лікування. Встановлено, що найбільш несприятливий перебіг БА спостерігається у хворих кластера В, серед яких переважають жінки з раннім початком захворювання, вираженими обструктивними порушеннями функції зовнішнього дихання, неконтрольованим перебігом, більшість яких є носіями Glu27Glu-генотипу.

Встановлена нижча клінічна ефективність лікування іКС та БАТД у носіїв Glu27Glu-генотипу за рахунок нижчої відповіді на БАТД порівняно з носіями Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів.

Вперше доведено, що додавання тіотропію броміду до іКС та БАТД у носіїв Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів більш ефективно підвищує контроль захворювання, ніж додаткове призначення формотеролу.

Отримано нові наукові дані, що ризик розвитку АГ та рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску у хворих на БА не залежить від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів.

Вперше встановлено підвищення у 3,9 рази ризику розвитку АГ у хворих на БА з ожирінням, які є носіями Glu27Glu-генотипу.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані щодо асоціації Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів із неконтрольованою БА, більш тяжкими обструктивними порушеннями у хворих свідчать про важливість та доцільність визначення генотипів за цим поліморфізмом.

Урахування клінічного фенотипування хворих на БА дозволяє прогнозувати низьку клінічну ефективність лікування іКС у поєднанні з БАТД переважно у жінок із раннім початком захворювання, найбільш вираженими обструктивними порушеннями функції зовнішнього дихання і неконтрольованим перебігом.

У хворих на БА носіїв Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів із частково контрольованим та неконтрольованим перебігом доцільно додавати тіотропію бромід до іКС та БАТД.

Для своєчасного проведення профілактичних заходів щодо виникнення АГ у хворих на БА з ожирінням доцільно визначати Gln27Glu-поліморфізм гена β_2 -адренергічних рецепторів, оскільки наявність Glu27Glu-генотипу підвищує ризик виникнення АГ у 3,9 рази.

Практичне значення одержаних результатів підтверджене патентами України на корисну модель «Спосіб прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми» № 119475, UA, МПК (2006.01) G 01N 33/50, у 2017 03564 від 25.09.2017, Бюл. № 18, «Спосіб лікування бронхіальної астми» № 120096, UA, МПК (2006.01) G 01N 33/50, у 2017 03578 від 25.10.2017, Бюл. № 20.

Впровадження результатів роботи в практику Результати наукових досліджень, викладених у дисертації, впроваджено у практичну діяльність закладів охорони здоров'я України: у роботу пульмонологічного відділення

Комунального закладу Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», відділень терапевтичного профілю Комунальних закладів «Чернівецька обласна клінічна лікарня», «Івано-Франківська обласна клінічна лікарня» та «Запорізька обласна клінічна лікарня»; а також у навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини післядипломної освіти та сімейної медицини Медичного інституту Сумського державного університету, кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету, кафедри факультетської терапії та ендокринології ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою працею здобувача. Дисертант виконала інформаційно-патентний пошук, сформулювала мету та завдання дослідження, сформувала групи, провела клінічний відбір та лікування хворих, виконала клініко-діагностичні дослідження, первинне оброблення результатів клінічних і спеціальних методів дослідження. Здобувач виконала статистичне оброблення, узагальнення та аналіз одержаних результатів. Висновки й практичні рекомендації автор сформулювала разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень були оприлюднені на XXIII і XXIV Національному конгресі захворювань органів дихання (м. Казань, 2013 р.; м. Москва, 2014 р.), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів (м. Київ, 2013 р.), XVIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2014 р.), Міжнародному медичному конгресі (м. Кошице, 2015 р.), Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих учених «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини» (м. Суми, 2013, 2014, 2017 рр.); Міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Лондон, 2016 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед яких 7 статей (зокрема, 5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 публікації – у міжнародних виданнях), 11 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 182 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, а також списку використаних джерел, що містить 226 найменувань з яких 34 – вітчизняних, 192 – іноземних. Дисертація ілюстрована 38 таблицями, 20 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 195 хворих на БА, які проходили обстеження і перебували на лікуванні в Комунальному закладі Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня». Групу контролю склали 95 практично здорових осіб, які відповідали таким

критеріям: відсутність в анамнезі симптомів БА чи іншого легеневого захворювання, симптомів алергії, гіперчутливості до аспірину, відсутність в близьких родичів БА та atopічних захворювань.

Діагностику і лікування БА здійснювали на основі рекомендацій GINA (2011) та згідно з Наказами МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року та № 868 від 08.10.2013 року на підставі анамнезу, клінічних симптомів, результатів лабораторних й інструментальних досліджень (комп'ютерна спірографія, рентгенографія органів грудної клітки).

Серед обстежених хворих було 129 жінок (66,2 %) та 66 чоловіків (33,8 %). Середній вік хворих на БА становив $(45,8 \pm 1,18)$ року, а осіб групи контролю – $(44,9 \pm 1,51)$ року. Середня тривалість захворювання становила 15 (min 4 – max 25) років. Причому 60 пацієнтів (30,8 %) мали тривалість захворювання менше ніж 10 років, 70 (35,9 %) – від 10 до 20 років, а 65 пацієнтів (33,3 %) хворіли на БА більше ніж 20 років. Аналіз тяжкості перебігу БА засвідчив, що в 102 (52,3 %) обстежених хворих був легкий перебіг захворювання, у 62 (31,8 %) – перебіг середньої тяжкості та в 31 (15,9 %) – тяжкий.

Антропометричні обстеження передбачили визначення маси тіла, зросту та індексу маси тіла (ІМТ) у $\text{кг}/\text{м}^2$. ІМТ розраховували за формулою Кетле: маса тіла (кг)/ зріст (м^2). ІМТ від 18 до $24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ розцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ як нормальна маса тіла, від 25 до $29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – як надлишкова маса тіла, а вищий від $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ – як ожиріння. Проведене вивчення антропометричних показників у хворих на БА продемонструвало, що в 110 (56,4 %) пацієнтів спостерігалася нормальна маса тіла, у 26 (13,3 %) – надлишкова, у 59 (30,3 %) – ожиріння. Розподіл супутньої патології показав, що в 73,3 % хворих на БА артеріальний тиск був в межах норми, а в 26,7 % діагностовано АГ, у 21,3 % – гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, у 10,8 % – жовчнокам'яну хворобу та в 37,6 % – хронічний гастродуоденіт.

Усі хворі отримували базисну терапію (іКС, БАТД) згідно з існуючими рекомендаціями та v_2 -агоністи короткої дії (БАКД) за потребою. Залежно від дозування іКС пацієнтів було поділено на дві групи: I група – 164 пацієнти, які отримували низькі дози іКС (у перерахунку на будесонід) та БАТД, II група – 31 пацієнт – середні дози іКС та БАТД.

Оцінювання рівня контролю за допомогою Asthma Control Questionnaire-5 (АСQ-5) показало, що 67 пацієнтів (34,4 %) мали контрольований перебіг БА, 97 (49,7 %) – частково контрольований та 31 (15,9 %) – неконтрольований. За відсутності контролю пацієнтам, які отримували низькі дози іКС (< 400 мкг на добу) та БАТД, дозу іКС підвищували до середньої (400–800 мкг на добу), а тим, які отримували середню дозу, підвищували до високої (> 800 мкг на добу). Це лікування проводили впродовж чотирьох тижнів. Після оцінювання контролю було відібрано 71 хворого з частково - і неконтрольованим перебігом БА, яких поділили на дві групи: до групи А увійшли 35 хворих, яким до іКС та БАТД додавали формотерол –

12 мкг двічі на добу, до групи Б – 36 хворих, яким додавали тіотропію бромід – 18 мкг 1 раз на добу. Рівень контролю визначали через 4 тижні.

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) вивчали за допомогою діагностичного комплексу «Кардіоплюс» (виробництва Україна) у ранковій годині або після 30-хвилинного відпочинку перед дослідженням.

Наявність зворотності бронхіальної обструкції визначали за результатами бронхомоторного тесту із сальбутамолом (400 мкг), результати оцінювали через 15 хвилин після інгаляції препарату.

Поліморфізм 1-го екзона гена β_2 -адренергічних рецепторів визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Ампліфікат, який складався з 369 пар основ, розщеплювався рестриктазою SatI на два фрагменти – 231 і 138 пар основ, якщо в 79-й позиції гена β_2 -адренергічних рецепторів містився цитозин. У разі заміни цитозину на гуанін сайт рестрикції для SatI втрачався й утворювався один фрагмент розміром 369 пар основ (рис. 1).

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою програми SPSS Statistics 21,0 (№ ліцензії IDPQ2.ZVAU5.DO3O9), яка включає параметричні та непараметричні методи. Для проведення статистичного аналізу всі показники, отримані під час дослідження, поділили на кількісні та якісні. Кількісні показники не відповідали нормальному розподілу за Гауссом.

Для порівняння двох незалежних груп по одному кількісному показнику використовували метод Манна – Уїтні. Для порівняння двох залежних вибірок із показниками, що не відповідають нормальному розподілу, використовували критерій Вілкоксона. Для порівняння кількісного показника в більше ніж трьох групах використовували ранговий аналіз варіації ANOVA за Краскелом – Уоллісом. Порівняння груп за номінальним показником проводили після аналізу таблиць спряженості за допомогою χ^2 -критерію (метод Пірсона). Для аналізу бінарного показника (факторів ризику або ефективності методів лікування) використовували показник відносного ризику (ВР) з уточненням довірчого інтервалу (ДІ) та показника статистичної значущості ($p < 0,05$). Для проведення кластерного аналізу застосовували ієрархічний кластерний метод Уорда, що з мінімальною варіацією був проведений із використанням агломеративного підходу та зв'язку Уорда. На кожному етапі кластеризації пацієнтів об'єднували в кластери, щоб мінімізувати внутрішньокластерну суму квадратів або максимізувати міжкластерну суму квадратів. Для визначення відмінностей між кластерами були використані методи ANOVA за Краскелом – Уоллісом.

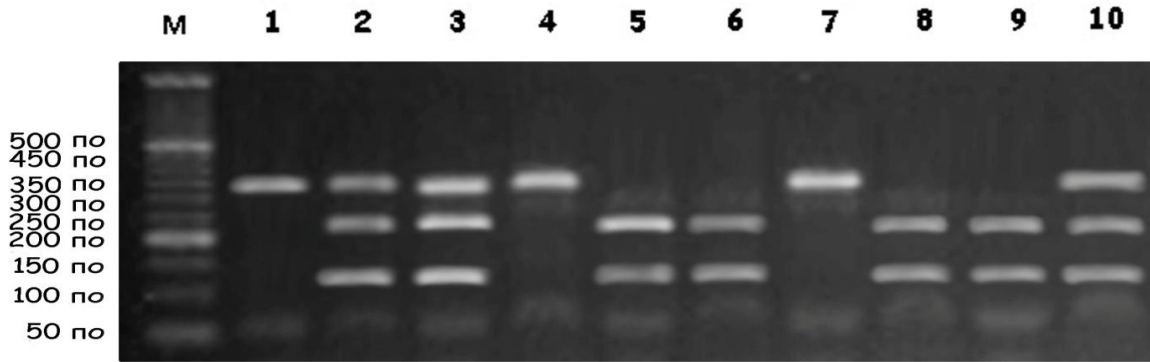


Рис.1. Результати рестрикційного аналізу Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів: М – маркер молекулярної маси (по – пари нуклеїнових основ); доріжки 5, 6, 8, 9 відповідають С/С-генотипу; доріжки 2, 3, 10 – С/Г-генотипу; 1, 4, 7 – Г/Г-генотипу

Результати досліджень та їх обговорення. Проведене визначення розподілу Gln27Gln-, Gln27Glu-, Glu27Glu- генотипів за Gln27Glu- поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів у групі контролю та у хворих на БА показало, що в групі контролю частота Gln27Gln-генотипу була 68,4 %, Gln27Glu – 23,2 % та Glu27Glu – 8,4 %, а у хворих на БА – 52,3; 37,4 та 10,3 % відповідно ($\chi^2 = 7,08$; $p = 0,029$). У групі контролю частота Gln-алеля становила 80,0 %, Glu-алеля – 20,0 %, а у хворих на БА – 71,0 та 29,0 % ($\chi^2 = 5,34$; $p = 0,02$).

Дослідження ризику виникнення БА з використанням Glu27Glu-генотипу як референтного виявило, що в носіїв Glu27Glu-генотипу у 2,0 рази вищий ризик виникнення БА (ВШ = 1,99; 95 % ДІ = 1,14 – 3,47; $p = 0,03$) порівняно з носіями Gln27Gln-генотипу.

За допомогою проведення аналізу розподілу генотипів за Gln27Glu- поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів залежно від ступеня тяжкості БА встановлено, що за наявності Gln27Gln-генотипу БА з легким перебігом була у 81,4 %, із перебігом середньої тяжкості – у 10,8 %, із тяжким перебігом – у 7,8 %; у носіїв Gln27Glu-генотипу – у 26,0; 68,5 та 5,5 %, а в носіїв Glu27Glu-генотипу – у 10,0; 20,0 та 70,0 % відповідно ($p = 0,0001$). Отже, гомозиготи за основним алелем мали переважно легкий перебіг, а гомозиготи за мінорним алелем – тяжкий перебіг БА.

Розподіл генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів залежно від рівня контролю БА показав, що за наявності Gln27Gln-генотипу контрольована БА була у 61,8 %, частково контрольована – у 29,4 %, неконтрольована – у 8,8 %; у носіїв Gln27Glu-генотипу – у 4,1; 89,0 та 6,9 %, а в носіїв Glu27Glu-генотипу – у 5,0; 10,0 та 85,0 %, відповідно ($p = 0,0001$).

Аналіз рівня контролю за опитувальником ACQ-5 залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів у хворих на БА

дозволив виявити, що в носіїв Gln27Gln рівень контролю був вищим порівняно з носіями Gln27Glu-генотипу (за Манном – Уїтні $p_1 < 0,001$), у носіїв Gln27Glu – порівняно із носіями Glu27Glu-генотипу ($p_2 < 0,001$). Отже, пацієнти з Glu27Glu-генотипом мали статистично значущо нижчий рівень контролю, ніж пацієнти із Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипами за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів.

Показник об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів у хворих на БА мав статистично вірогідну відмінність ($p = 0,001$ за Краскелом – Уоллісом): був вірогідно вищим у носіїв Gln27Gln порівняно з носіями Glu27Glu-генотипу (за Манном – Уїтні $p_1 < 0,001$), а в носіїв Gln27Glu – порівняно з носіями Glu27Glu-генотипом ($p_2 < 0,001$). Отже, пацієнти з Glu27Glu-генотипом мали статистично значимо нижчі показники ОФВ₁, ніж пацієнти з Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипами.

Проведенням статистичного аналізу для ідентифікації кластерів хворих на БА з використанням 15 змінних – клініко-інструментальних та анамнестичних параметрів (стать, вік, зріст, вага, індекс маси тіла, тривалість та початок захворювання, результати опитувальника АСQ-5, використання іКС та БАТД чи комбінації іКС із БАТД або оральних КС, дані спірометрії (ОФВ₁%, ФЖЄЛ%, ОФВ₁/ФЖЄЛ до та після інгаляцій сальбутамолу) ідентифіковано 3 кластери (А, В і С), відмінні між собою за віковим дебютом, гендерними особливостями, тяжкістю перебігу та рівнем контролю БА, ефективністю лікування. Встановлено, що найбільш несприятливий перебіг БА був у хворих кластера В, серед яких переважали жінки з раннім початком захворювання, вираженими обструктивними порушеннями ФЗД і неконтрольованим перебігом, незважаючи на приймання цими пацієнтами вищих доз іКС та БАТД порівняно з пацієнтами із кластерів А і С. Розподіл генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів залежно від кластерів наведено на рисунку 2.

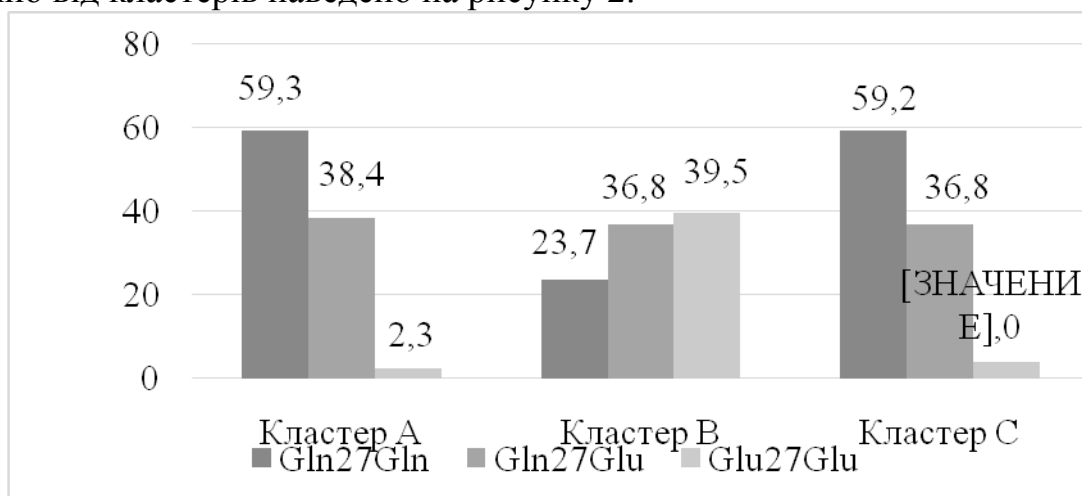


Рис. 2. Розподіл генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів у хворих на бронхіальну астму в кластерах А, В, і С.

Отже, носії Glu27Glu-генотипу частіше траплялися серед хворих на БА з кластера В, Gln27Glu-генотипу – з однаковою частотою у хворих на БА з кластерів А, В та С, а Gln27Gln-генотип превалував у хворих на БА з кластерів А і С.

Отримані результати щодо розподілу генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів залежно від ІМТ у групі контролю та у хворих на БА засвідчують, що Glu27Glu-генотип за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів частіше траплявся у хворих на БА з ожирінням порівняно з хворими на БА, що мали нормальну та надлишкову масу тіла ($p = 0,001$ за χ^2 -критерієм), тобто генотипи за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів розподілилися з однаковою частотою за різних показників ІМТ ($p = 0,9$ за χ^2 -критерієм).

Розподіл Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів у хворих на БА залежно від наявності АГ статистично не відрізнявся ($p = 0,69$). Аналіз ризику розвитку АГ у хворих на БА з використанням Glu27Glu-генотипу як референтного також не виявив статистично вірогідного його зростання (ВШ = 1,51, ДІ – 95 % 0,48–4,75, $p = 0,33$). Під час аналізу розподілу генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів у хворих на БА з АГ залежно від ІМТ було виявлено, що Glu27Glu-генотип частіше спостерігався у хворих на БА із ожирінням, Gln27Gln – із нормальною масою тіла ($p = 0,001$ за χ^2 -критерієм). Оцінювання ризику розвитку АГ у хворих на БА залежно від ІМТ засвідчило, що носії гомозиготного за мінорним алелем Glu27Glu-генотипу мали у 3,9 рази вищий ризик виникнення АГ (ВШ = 3,91; ДІ – 95 % 1,34–9,75; $p = 0,04$), а носії Glu-алеля – у 2,8 рази (ВШ = 2,81, ДІ – 95 % 1,20–6,54, $p = 0,02$).

Результати оцінювання контролю БА за опитувальником ACQ-5 залежно від генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів у пацієнтів I та II групах до та після корекції лікування наведено у табл. 1.

У I групі серед носіїв Gln27Gln-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів 61 хворий (67,8 %) мав контрольований перебіг, 26 (28,9 %) – частково контрольований перебіг БА та 3 (3,3 %) – неконтрольований перебіг БА; в носіїв Gln27Glu-генотипу 3 хворих (4,2 %) мали контрольований перебіг БА, 64 (88,9 %) – частково контрольований перебіг та 5 (6,9 %) – неконтрольований перебіг БА, а в носіїв Glu27Glu-генотипу – частково контрольований перебіг БА. У II групі серед носіїв Gln27Gln-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів було 2 хворих (16,7 %) із контрольованим перебігом, 4 хворих (33,3 %) – із частково контрольованим та 6 (50 %) – неконтрольованим перебігом БА, носії Glu27Glu-генотипу мали частково контрольований перебіг, а Glu27Glu-генотипу – неконтрольований перебіг БА.

Контроль бронхіальної астми залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів до та після корекції лікування

Групи порівняння	Генотип		
	Gln27Gln	Gln27Glu	Glu27Glu
	до корекції лікування		
I	0,84 (0,64–1,51) n = 90	1,05 (0,73–1,62) n = 72	1,22 (1,21–1,23) n = 2
II	1,25 (0,74–2,02) n = 12	0,82 (0,82) n = 1	1,89 (1,80–1,99) n = 18
	після корекції лікування		
I	0,65 (0,61–0,69), n = 29	0,87 (0,62–0,93), n = 67	1,19 (1,18–1,2), n = 2
II	1,07 (0,69–1,57), n = 10	0,79 (0,79), n = 1	1,85 (1,84–2,0), n = 18

Оцінювання рівня контролю за опитувальником ACQ-5 у I та II групах хворих на БА залежно від генотипів Gln27Gln, Gln27Glu та Glu27Glu показало статистично значущу різницю ($p_1 = 0,001$ та $p_2 = 0,001$ за Краскелом – Уоллісом). У хворих I групи носіїв Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів відзначалося підвищення контролю після корекції дози ($p=0,04$ та $p = 0,001$ за Вілкоксоном), а у носіїв Glu27Glu-генотипу він не змінювався ($p = 0,2$ за Вілкоксоном). У хворих II групи носіїв Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів вірогідної різниці в рівнях контролю після корекції лікування не спостерігалось ($p = 0,06$, $p = 0,8$ та $p = 0,1$ за Вілкоксоном).

Після відбору хворих з частково контрольованим і неконтрольованим перебігом БА, які входили до групи А і В, здійснено оцінювання рівнів контролю через 4 тижні

Отже, результати оцінювання рівнів контролю через 4 тижні в групах А і В наведені у табл. 2.

Встановлено, що в групі А рівень контролю вірогідно зростав лише у носіїв Gln27Gln-генотипу ($p = 0,013$ за Вілкоксоном), а в носіїв Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів вірогідних змін не виявлено ($p = 0,232$ та $p = 0,109$ за Вілкоксоном). У носіїв Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів групи Б відзначався статистично вищий рівень контролю ($p = 0,047$, $p = 0,01$ та $p = 0,008$ за Вілкоксоном) порівняно з вихідним рівнем до даної корекції лікування. Отже, носії Glu27Glu-генотипу групи Б після додавання до високих доз іКС та БАТД тіотропію броміду мали вищий рівень контролю за опитувальником ACQ-5 та показники ОФВ₁ порівняно з носіями Glu27Glu-генотипу групи А, які отримували додатково 24 мкг формотеролу.

Контроль бронхіальної астми після модифікації базисного лікування у групі А

Опитувальник АСQ-5, бали		
Gln27Gln (n = 3)	Gln27Glu (n = 22)	Glu27Glu (n = 10)
група А		
<u>1,2 (1,07 – 1,26)</u> □ 0,72 (0,65 – 0,73) □ □ □	<u>0,82 (0,76 – 0,93)</u> □ 0,79 (0,76 – 0,89) □ □	<u>1,91 (1,89 – 1,97)</u> □ 1,85 (1,74 – 1,95) □ □
p = 0,013	p = 0,232	p = 0,109
група В		
<u>0,8 (0,74 – 1,15)</u> □ 0,65 (0,60 – 0,67) □ □	<u>0,89 (0,86 – 0,99)</u> □ 0,68 (0,61 – 0,74) □ □	<u>1,92 (1,86 – 1,99)</u> □ 1,37 (1,24 – 1,48) □ □
p = 0,047	p = 0,01	p = 0,008

Примітки:

1. □ – показник до модифікації базисного лікування.
2. □ □ □ □ – показник після модифікації базисного лікування.

Призначення високих доз іКС та БАТД у поєднанні з 18 мкг на добу тіотропію броміду в носіїв Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів є більш ефективним для досягнення контролю над захворюванням, ніж додаткове призначення формотеролу.

ВИСНОВКИ

У дисертації здійснено теоретичне узагальнення та наведено нове вирішення актуальної задачі сучасної пульмонології – на підставі вивчення ризику виникнення, ступеня тяжкості та рівнів контролю БА залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів доведено вищий ризик розвитку та нижчу клінічну ефективність базисного лікування, обґрунтована доцільність застосування тіотропію броміду та підтверджено його вищу ефективність порівняно із формотеролом в носіїв Glu27Glu-генотипу.

1. У хворих на БА частота Gln27Gln-генотипу становить 52,3 %, Gln27Glu – 37,4 %, Glu27Glu – 10,3 %, а в групі контролю – 68,4 %, 23,2% і 8,4 % відповідно (p = 0,029 за χ^2 -критерієм). Частота Gln-алеля у хворих на БА є 71,0 %, а Glu-алеля – 29,0 %, а в групі контролю – 80,0 % і 20,0 % (p = 0,02 за χ^2 -критерієм). Наявність Glu27Glu-генотипу збільшує ризик виникнення БА в 2,0 рази (ВШ = 1,99; ДІ – 95 % 1,1–3,5; p = 0,03), а Glu-алеля – в 1,6 рази (ВШ = 1,63; ДІ – 95 % 1,1–2,5; p = 0,02).

2. У хворих із легким перебігом БА превалює Gln27Gln-генотип (79,8 %), а у хворих із тяжким перебігом – Glu27Glu-генотип (53,8 %) (p = 0,0001). За наявності Gln27Gln-генотипу БА з легким перебігом зустрічається в 81,4 % хворих, з перебігом середньої тяжкості – у 10,8 %, з тяжким перебігом – у 7,8 %; у носіїв Gln27Glu-генотипу – в 26,0; 68,5 та 5,5 %, а в носіїв Glu27Glu-генотипу – у 10,0; 20,0 та 70,0 % відповідно.

3. Gln27Gln-генотип (94,0 %) превалює у хворих на контрольовану БА, а Glu27Glu-генотип – у хворих на неконтрольовану (54,9 %) ($p = 0,0001$ за χ^2 -критерієм Пірсона). За наявності Gln27Gln-генотипу контрольована БА визначається в 61,8 %, частково контрольована – у 29,4 %, неконтрольована – в 8,8 %; у носіїв Gln27Glu-генотипу – в 4,1; 89,0 та 6,9 % відповідно, а в носіїв Glu27Glu-генотипу – у 5,0; 10,0 та 85,0 % ($\chi^2 = 88,4$; $p = 0,0001$), що доводить вищу частоту гомозигот за мінорним алелем за неконтрольованого перебігу.

4. Встановлено, що найбільш несприятливий перебіг БА спостерігається у хворих кластера В, серед яких переважають жінки з раннім початком захворювання, вираженими обструктивними порушеннями функції зовнішнього дихання, неконтрольованим перебігом, низькою ефективністю базисного лікування та більшість яких є носіями Glu27Glu-генотипу.

5. Ожиріння частіше спостерігається в носіїв Glu27Glu-генотипу (72,7 %) порівняно з носіями Gln27Gln (11,5 %)- та Gln27Glu-генотипів (44,9 %) за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів ($p = 0,001$ за χ^2 -критерієм).

6. Розподіл Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів у хворих на БА залежно від наявності АГ статистично не відрізняється ($p = 0,69$). Ризик розвитку АГ (ВШ = 0,8; ДІ–95 % 0,5–1,3; $p = 0,33$), рівні систолічного і діастолічного АТ ($p_1 = 0,546$ та $p_2 = 0,783$) не залежать від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренергічних рецепторів. Урахування ІМТ у хворих на БА з АГ показує, що Glu27Glu-генотип був у 81,3 % хворих на БА з ожирінням, а Gln27Gln-генотип – у 83,7 % хворих на БА з нормальною масою тіла. Встановлено підвищення ризику розвитку АГ у 3,9 рази (ВШ = 3,9; ДІ – 95 % 1,3–9,7; $p = 0,04$) у хворих на БА з ожирінням носіїв Glu27Glu-генотипу.

7. Підвищення дозування іКС та БАТД сприяє зростанню рівнів контролю БА у хворих із Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипами. У носіїв Glu27Glu-генотипу, серед яких 80,0 % мають ожиріння та АГ, входять до кластера В (75,0 %), встановлено низьку відповідь на лікування.

8. Додавання тіотропію броміду до лікування іКС та БАТД у носіїв Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів вірогідно покращує контроль захворювання (1,37 (1,24–1,48)) порівняно з підвищенням дози формотеролу (1,85 (1,74–1,95)) ($p < 0,005$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати сімейним лікарям та лікарям другого рівня надання медичної допомоги визначати Gln27Glu-поліморфізм гена β_2 -адренергічних рецепторів для прогнозування ризику виникнення БА та тяжкості її перебігу.

2. Проведення фенотипування хворих на БА за клінічними ознаками (вік, стать, маса тіла, початок захворювання, алергоанамнез, показники ФЗД, рівень контролю) виділяє групу пацієнтів жіночої статі з надлишковою масою тіла, раннім дебютом, обтяженим алергоанамнезом, низькими показниками ОФВ₁ та неконтрольованим перебігом захворювання, що дозволяє прогнозувати у таких пацієнтів низьку клінічну ефективність лікування іКС та БАТД.

3. Хворим на БА, які є носіями Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів рекомендовано до базисного лікування іКС та БАТД додавати тіотропію бромід у дозуванні 18 мкг на добу.

4. За результатами генетичного тестування хворих на БА з ожирінням спеціалісти відповідного профілю (терапевти, сімейні лікарі, пульмонологи) повинні виділити групу ризику зі спадковою схильністю до АГ та рекомендувати консультацію кардіолога з метою розроблення для них схем проведення додаткових профілактичних заходів. У разі визначення Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів хворі не потребують особливих профілактичних заходів щодо виникнення АГ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бондаркова А. М., Приступа Л. Н., Гуйва Т. О. Поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -адренорецептора та ступінь тяжкості бронхіальної астми. Журн. клініч. та експерим. мед. досліджень. 2014. Т. 2, № 4. С. 536–541. *(Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал входить у перелік наукових фахових видань ВАК України у галузі медичних наук.*

2. Бондаркова А. М., Приступа Л. Н., Псарьова В. Г. Зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -адренорецептора з бронхіальною астмою. Запорожский мед. журн. 2016. № 2 (95). С. 104–108. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та формулювання висновків). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index, Index Copernicus TM.*

3. Рівень контролю бронхіальної астми залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренорецептора / А. М. Бондаркова, Л. Н. Приступа, Ю. О. Картава, О. В. Тетерюк // Астма та алергія. 2017. № 1. С. 39–43. *(Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Index Copernicus TM.*

4. Gln27Glu polymorphism β_2 -adrenergic receptor gene and the risk of arterial hypertension in patients with bronchial asthma / A. Bondarkova, L. Prystupa, N. Murenets et al. // The Pharm. Innov. J. 2017. № 6 (4). P. 103–106. *(Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка*

отриманих даних). Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index, Index Copernicus TM. Міжнародний журнал

5. Body mass index in patients with bronchial asthma with regard to Gln27Glu polymorphism β_2 -adrenergic receptor gene / A. Bondarkova, L. Prystupa, N. Murenets et al. // Res. J. of Pharm., Biol. and Chem. Sciences. 2017. № 8 (3). P. 933–938. (Здобувач: участь в обстеженні хворих, лікування хворих, підготовка матеріалу до друку). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Scopus. Міжнародний журнал.

6. Бондаркова А. М., Приступа Л. Н. Клініко-генетичне фенотипування бронхіальної астми / Буковин. мед. вісник. 2017. № 3(83). С. 59–67. (Здобувач: участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Ulrichsweb TM Global Serials Directory.

7. Оптимізація лікування хворих на БА залежно від GLN27GLU поліморфізму β_2 -адренорецептора / Бондаркова А. М., Приступа Л. Н. // Журн. клініч. та експерим. мед. досліджень. 2017. № С. 930–938. (Здобувач: участь в обстеженні хворих, лікування хворих, підготовка матеріалу до друку). Журнал входить у перелік наукових фахових видань ВАК України у галузі медичних наук.

8. Бондаркова А. Н., Приступа Л. Н. Взаимосвязь степени тяжести бронхиальной астмы и полиморфизма GLN27GLU гена β_2 -адренорецептора // Материалы XXIII Нац. конгр. по бол. орг. дых. (г. Казань, 22–25 октября 2013 г.). Казань, 2013. С. 25–28.

9. Бондаркова А. М., Приступа Л. Н., Гуйва Т. О. Частоти генотипів поліморфізму GLN27GLU гена β_2 -адренорецептора у хворих на бронхіальну астму. Укр. пульм. журн. Матеріали V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів (м. Київ, 6–8 листопада 2013 р.). Київ, 2013. № 3 (81) Додаток. – С. 201–202.

10. Бондаркова А. М., Приступа Л. Н. Вивчення частоти алелей C/G поліморфізму гена Gln27Glu ADRB₂ у хворих на бронхіальну астму // Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини: зб. тез доп. Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих учених (м. Суми, 10–12 квітня 2013 р.). м. Суми, 2013. С. 282–283.

11. Бондаркова А. М., Приступа Л. Н. Рівень контролю бронхіальної астми в залежності від типу поліморфізму гена Gln27Glu ADRB₂ // Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини: зб. тез доп. Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих учених (м. Суми, 10–12 квітня 2013 р.). м. Суми, 2013. С. 292.

12. Бондаркова А. Н., Приступа Л. Н., Гуйва Т. О. Gln27Glu поліморфізм гена β_2 -адренорецепторів и уровень контроля бронхиальной

астми // Матеріали XXIV Нац. конгр. по бол. орг. дых. (г. Москва, 14–17 октября 2014 г.). г. Москва, 2014. № 6. С. 55–58.

13. Бондаркова А. М., Приступа Л. Н. Взаємозв'язок поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецептора та наявності ожиріння у хворих на бронхіальну астму. Актуальні питання теоретичної та практичної: зб. тез доп. II Міжн. наук.-прак. конф. студентів та молодих вчених (м. Суми, 16–18 квітня 2014 р.). м. Суми, 2014. С. 152–153.

14. Бондаркова А.М., Приступа Л.Н. Залежність поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецептора та ступеня тяжкості бронхіальної астми. Укрмедкнига: зб. тез XVIII Міжнар. мед. конгр. студентів та молодих учених (м. Тернопіль, 28-30 квітня 2014 р.). Тернопіль, 2014. С. 7.

15. Bondarkova A., Prystupa L. N. Body mass index in patients with bronchial asthma depending on β_2 -adrenoceptor Gln27Glu gene polymorphism. Folia Med. Cassov.: 7th Intern. stud. med. congress (Košice 24th – 26th of June 2015). Košice, 2015. Vol. 70 (1). P. 144–148.

16. Bondarkova A., Kmyta V., Prystupa L. Intensity of bronchial obstruction wsth regard to Gln27Glu polymorphism in the β_2 -adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma. 12th Warsaw Intern. Med. Congr. 12th – 15th May, 2016. Warsaw, Poland. P. 314.

17. Influence of ADR β_2 gene polymorphism on the level of bronchial obstruction and body mass index in patients with bronchial asthma / Kmyta V., Bondarkova A., Prystupa L. // Eur. Respir. J. 2016. Vol.6. P. 119–124. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Scopus*

18. Gln27Glu поліморфізм гена β_2 -адренорецептора і ризик виникнення артеріальної гіпертензії у хворих на бронхіальну астму / Бондаркова А. Н., Приступа Л. Н., Дудченко І. О // Актуальні питання теоретичної та практичної: зб. тез доп. V Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих учених (м. Суми, 20–21 квітня 2017 р.). Суми, 2017. С. 258–259.

АНОТАЦІЯ

Бондаркова А. М. Ведення хворих на бронхіальну астму залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – Пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі сучасної пульмонології – на підставі вивчення ризику виникнення, ступеня тяжкості та рівнів контролю БА залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів доведено вищий ризик розвитку та нижчу клінічну

ефективність базисного лікування в носіїв Glu27Glu-генотипу, обґрунтовано доцільність застосування в них тіотропію броміду та підтверджено його вищу ефективність порівняно з формотеролом.

Встановлено, що у хворих на БА частота Gln27Gln-генотипу становить 52,3 %, Glu27Glu – 37,4 %, Glu27Glu – 10,3 %, а в групі контролю – 68,4 %, 23,2% і 8,4 % відповідно. Частота Gln-алеля у хворих на БА є 71,0 %, а Glu-алеля – 29,0 %, а в групі контролю – 80,0 % і 20,0 %.

Ризик розвитку БА в носіїв Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена β_2 -адренергічних рецепторів у 2,0 рази вищий порівняно з носіями Gln27Gln-генотипу та в 1,6 рази – в носіїв Glu-алеля порівняно з носіями Gln-алеля. Виявлено, що в хворих із легким перебігом та контрольованою БА превалював Gln27Gln-генотип, а у хворих із тяжким та неконтрольованим перебігом – Glu27Glu-генотип.

Доведено підвищення ризику розвитку АГ у 3,9 рази (ВШ = 3,9; ДІ – 95 % 1,3–9,7; $p = 0,04$) у хворих на БА з ожирінням, які є носіями Glu27Glu-генотипу.

Проведене фенотипування хворих на БА за клінічними ознаками (вік, стать, маса тіла, початок захворювання, алергоанамнез, показники ФЗД, рівень контролю) дозволило виділити групу пацієнтів жіночої статі з надлишковою масою тіла, раннім дебютом, обтяженим алергоанамнезом, низькими показниками ФЗД та неконтрольованим перебігом захворювання, що дозволяє попередньо прогнозувати в пацієнтів низьку клінічну ефективність лікування іКС та БАТД.

Встановлено, що в носіїв Glu27Glu-генотипу була нижча відповідь на лікування іКС та БАТД порівняно з носіями Gln27Gln- та Glu27Glu-генотипів. Доведено, що додаткове призначення 18 мкг на добу тіотропію броміду носіям Glu27Glu-генотипу є більш ефективним для досягнення контролю, ніж підвищення дози формотеролу до 24 мкг на добу.

Ключові слова: бронхіальна астма, Glu27Glu-поліморфізм гена β_2 -адренергічних рецепторів, ефективність лікування.

АННОТАЦІЯ

Бондаркова А. Н. Ведение больных бронхиальной астмой в зависимости от Gln27Glu-полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – Пульмонология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи современной пульмонологии – на основании изучения риска возникновения, степени тяжести и уровней контроля БА в зависимости от Gln27Glu-полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов доказано выше риск развития и низкую клиническую эффективность базисного лечения у носителей

Glu27Glu-генотипа, обосновано целесообразность применения у них тиотропия бромидом и подтверждено высокую эффективность по сравнению с формотеролом.

Установлено, что у больных БА частота Gln27Gln-генотипа составляет 52,3%, Gln27Glu – 37,4%, Glu27Glu – 10,3%, а в группе контроля – 68,4%, 23,2% и 8,4% соответственно. Частота Gln-аллеля у больных БА является 71,0%, а Glu-аллеля – 29,0%, а в группе контроля – 80,0% и 20,0%.

Риск развития БА у носителей Glu27Glu-генотипа за Gln27Glu-полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов в 2,0 раза выше по сравнению с носителями Gln27Gln-генотипа и в 1,6 раза – у носителей Glu-аллеля по сравнению с носителями Gln-аллеля. Выявлено, что у больных с легким течением и контролируемой БА превалировал Gln27Gln-генотип, а у больных с тяжелым и неконтролируемым течением – Glu27Glu-генотип.

Доказано повышение риска развития АГ в 3,9 раза (ОШ = 3,9; ДИ – 95% 1,3–9,7; $p = 0,04$) у больных БА с ожирением, которые являются носителями Glu27Glu-генотипа.

Проведенное фенотипирование больных БА по клиническим признакам (возраст, пол, масса тела, начало заболевания, аллергоanamнез, показатели ФВД, уровень контроля) позволило выделить группу пациентов женского пола с избыточной массой тела, ранним дебютом, отягощенным аллергоanamнезом, низкими показателями ФВД и неконтролируемым течением заболевания, что позволяет предварительно прогнозировать у пациентов низкую клиническую эффективность лечения ИКС и БАДД.

У носителей Glu27Glu-генотипа наблюдался менее выраженный ответ на лечение ИКС и БАДД по сравнению с носителями Gln27Gln- и Gln27Glu-генотипов. Доказано, что дополнительное назначение тиотропия бромидом носителям Glu27Glu-генотипа является более эффективным для достижения контроля, чем повышение дозы формотерола до 24 мкг в сутки.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Gln27Glu-полиморфизм гена β_2 -адренорецепторов, эффективность лечения.

ABSTRACT

Bondarkova A. M. Management of the patients with bronchial asthma depending on Gln27Glu-polymorphism of the gene of β_2 -adrenoreceptors. – Manuscript.

The thesis for the PhD degree of medical sciences in the specialty 14.01.27 – Pulmonology. – State institution “F.G. Yanovsky National Institute of physiology and pulmonology of National Academy of medical sciences of Ukraine”, Kyiv, 2018.

The thesis is devoted to the solution of the actual problem of modern pulmonology – on the basis of the study of occurrence risk, severity degree and BA control levels depending on Gln27Glu-polymorphism of the gene of β_2 -adrenoreceptors a higher risk of the development and a lower clinical effectiveness of the basic treatment of Glu27Glu-genotype carriers are proven, the expediency of

tiotropy bromide application to them is actualized and its higher efficiency is confirmed compared to formoterol.

It is found that the patients with BA have the frequency of Gln27Gln-genotype 52.3%, Gln27Glu-37.4%, Glu27Glu – 10.3%, while in the control group it is 68.4%, 23.2% and 8.4% respectively. The frequency of Gln-allele of the patients with BA is 71.0%, and of Glu-allele – 29.0% and in control the group it is 80.0% and 20.0%.

The risk of BA development of Glu27Glu-genotype carriers by Gln27Glu-polymorphism of the gene of β_2 -adrenergic receptors is 2.0 times higher compared with Gln27Gln-genotype carriers and 1.6 times – of Glu-allele carriers compared with Gln-allele carriers. It is found that the patients with an easy course and controlled BA had the prevailed Gln27Gln-genotype, and the patients with a severe and uncontrolled course – Glu27Glu-genotype.

3.9 fold increase of AH development risk is proven (OR = 3.9; CI – 95 % 1,3–9,7; p = 0.04) for the patients with BA with obesity, which are Glu27Glu-genotype carriers.

The conducted phenotyping of the patients with BA by the clinical signs (age, gender, body mass, the disease beginning, allergic anamnesis, ERF indices, control level) allowed to select a group of female patients with an excess body weight, an early debut, aggravated by allergic anamnesis, low ERF indices and an uncontrolled course of disease, allowing to previously forecast a low clinical efficiency of iCS and BAPA treatment for the patients.

It is found that Glu27Glu-genotype carriers had a lower response to iCS and BAPA treatment compared with the carriers of Gln27Gln- and Gln27Glu-genotypes. It is proved that an additional prescription of 18 microgram of tiotropy bromide per day for Glu27Glu-genotype carriers is more effective in achieving control than raising the dose of formoterol to 24 microgram per day.

Key words: bronchial asthma, Gln27Glu-polymorphism of the gene β_2 -adrenergic receptors, the treatment effectiveness.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
БА	– бронхіальна астма
БАКД	– β_2 -агоністи короткої дії
БАТД	– β_2 -агоністи тривалої дії
ВШ	– відношення шансів
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
іКС	– інгаляційні кортикостероїди
ІМТ	– індекс маси тіла
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду

ПШВ – пікова швидкість видиху
САТ – систолічний артеріальний тиск