

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

**ЧЕРЕДНІЧЕНКО НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА**

УДК 616.248-06-085:575.113:577.112(043.5)

**ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ  
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З УРАХУВАННЯМ  
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЛЕЙКОТРИЄН С4-СИНТЕТАЗИ**

14.01.27 – пульмонологія



**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Сумському державному університеті, м. Суми

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Кочуєва Марина Миколаївна,**

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, професор кафедри внутрішньої медицини

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Дзюблик Олександр Ярославович,**

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», завідувач відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень.

доктор медичних наук, професор

**Островський Микола Миколайович,**

Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб.

Захист відбудеться «27» вересня 2021 року о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

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

Автореферат розісланий «27» серпня 2021 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Бронхіальна астма (БА) є поширеним захворюванням, що суттєво впливає на працездатність, характеризується високими показниками інвалідності та смертності, супроводжується значними витратами на лікування (GINA, 2021).

Головними завданнями лікування БА на сучасному етапі є профілактика летальних випадків, госпіталізацій і викликів швидкої медичної допомоги разом із досягненням довготривалого контролю астми, зменшенням симптомів, підтриманням нормального рівня активності, профілактикою загострень і прискореної втрати легеневої функції, а також профілактикою небажаних явищ від терапії БА (Фещенко Ю. І., 2020; GINA, 2021). Зазвичай вибір лікування ґрунтується на тяжкості симптомів, результатах фізичного обстеження та функції зовнішнього дихання. Складність досягнення та підтримання контролю над симптомами БА, наявна резистентність окремих груп хворих до сучасного базисного лікування і пов'язані з цим значні витрати актуалізують необхідність персоніфікованого підходу до лікування БА. Однак при персоніфікованому підході до лікування хворого на БА необхідно враховувати генотипно-фенотипні особливості БА, супутні захворювання, а також детально аналізувати причини невдач базисної терапії на попередніх етапах.

На сьогодні базисний підхід до лікування, викладений в основному звіті GINA перегляду 2021 року, національних і міжнародних рекомендаціях та настановах, передбачає використання 4 основних класів лікарських препаратів: інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІКС),  $\beta$ -адреноміметиків, інгібіторів лейкотрієну (ЛТ), М-холінолітиків тривалої дії.

Проте, незважаючи на сучасний прогрес у діагностиці та лікуванні БА, значній частині хворих не вдається досягти повного контролю БА і навіть спостерігається його відсутність. Установлено, що варіабельність відповіді на деякі препарати для лікування БА залежить від експресії низки генів. Генетична детермінованість відповідатиме за 60–80 % варіацій відповідей на лікарські препарати, тому генетичні дослідження є найбільш перспективними для вивчення патогенезу терапевтично резистентної БА (Thompson M. D., 2016; García-Menaya J. M., 2019), а також для розробки нових підходів до підвищення ефективності її лікування із високим ступенем чутливості і специфічності.

Неодноразово доведено, що одонуклеотидний поліморфізм -444С гена лейкотрієн С4-синтетази (LTC4S) (rs730012) є сильним фактором ризику розвитку БА і непереносимості аспірину (Berghea E. C., 2015; Devi N., 2018). Це зумовлює тяжкість перебігу хвороби і ступінь відповіді на лікування антилейкотрієновими препаратами (АЛТРП). Також результати вивчення поліморфізму -444С гена LTC4S дають розуміння, що частота алелів значно залежить від досліджуваної популяції (Thompson M. D., 2016). Однак залишаються суперечливими дані щодо частоти генотипів і ризику розвитку БА в різних популяціях залежно від -444С поліморфізму гена LTC4S, щодо його асоціацій з відповіддю на терапію, зовсім немає інформації щодо частоти генотипів за -444С поліморфізмом гена LTC4S у популяції громадян України.

З огляду на викладене вивчення зв'язку поліморфних варіантів генів LTC4S із розвитком БА, її клінічними особливостями, відповіддю на лікування не втрачає своєї

актуальності. Окрім того, потребує розширення пошук способів підвищення ефективності лікування хворих на БА, яка недостатньо чутлива до стандартних схем базисної терапії, що пропонують наявні національні та міжнародні рекомендації.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету «Генетичні аспекти особливостей перебігу та лікування хвороб внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0116U004046).

**Мета дослідження:** розроблення способу підвищення ефективності лікування хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають повного контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії (БАТД) на підставі вивчення поширеності різних генотипів за -444С поліморфізмом гена LTC4S та їх асоціацій із розвитком захворювання, формуванням його фенотипів і ефективністю лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити частоту й асоціації генотипів за -444С поліморфізмом гена LTC4S із розвитком захворювання у хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД.

2. Здійснити фенотипування БА середнього ступеня тяжкості у хворих, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД, та дослідити особливості генотипно-фенотипних взаємозв'язків.

3. Вивчити відповідь на комбіновану терапію ІКС у низькій добовій дозі з антилейкотрієновим препаратом (АЛТРП) монтелукастом з урахуванням -444С поліморфізму гена LTC4S у хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД; у тих, хто не досяг контролю симптомів на цій комбінації, вивчити ефективність фіксованої комбінації середньої добової дози ІКС із БАТД.

4. Визначити предиктори ефективності базисного лікування комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з АЛТРП монтелукастом і фіксованою комбінацією середньої добової дози ІКС із БАТД у хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД.

5. Розробити спосіб підвищення ефективності лікування хворих на БА середнього ступеня тяжкості, що не досягають контролю симптомів при стандартній базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД; запропонувати алгоритм вибору найбільш ефективної схеми базисного лікування серед рекомендованих Global Initiative for Asthma (GINA) для цієї категорії хворих.

**Об'єкт дослідження:** БА середнього ступеня тяжкості, при якій не досягається контроль симптомів в умовах базисної терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД.

**Предмет дослідження:** антропометричні дані, клінічні ознаки, показники функції зовнішнього дихання та контролю симптомів, фактори системної запальної

відповіді, ліпідного обміну, їхня динаміка, поліморфізм гена LTC4S, фенотипи БА, предиктори ефективності терапії та її прогнозування, спосіб підвищення рівня ефективності лікування.

**Методи дослідження:** анкетування, антропометричні, загальноклінічні, лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, медико-генетичні методи, імуноферментний аналіз), інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше у хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД, визначена частота генотипів та алелів поліморфного маркера -444С гена LTC4S й установлено, що поширеність генотипу С/С і алеля С в обстежених хворих відповідно у 2,8 раза та у 1,5 раза вірогідно більша, ніж у групі здорових ( $p = 0,024$  – для генотипів,  $p = 0,005$  – для алелів).

Доповнені наукові дані про роль генотипу С/С за поліморфізмом -444С гена LTC4S у розвитку БА: з'ясовано, що вірогідно більший ризик виникнення БА мають носії генотипу С/С (відношення шансів (ВШ) = 3,14, 95 %, довірчий інтервал (ДІ) =  $1,20 \div 7,69$ ;  $\chi^2 = 4,56$ ;  $p = 0,017$ ) і алеля С (ВШ = 1,81, 95 %, ДІ =  $1,21 \div 2,72$ ;  $p = 0,005$ ).

Розширені уявлення про асоціації генотипів поліморфного маркера -444С гена LTC4S із ризиком наявності супутньої патології: визначено, що носійство генотипу С/С асоціюється з достовірним підвищенням ризику наявності супутнього хронічного риносинуситу з поліпозом носа (ХРПН) (у 3,9 раза), респіраторного захворювання, що загострюється нестероїдними протизапальними препаратами (РЗЗНПП) (у 2,8 раза), цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) (у 3,8 раза), ожиріння (у 2,2 раза), гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) (у 2,5 раза), артеріальної гіпертензії (у 2,2 раза) ( $p < 0,05$ ).

Доповнені дані про численність фенотипів БА і різноманітність чинників, що їх формують. У групі хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД, визначені три фенотипи: еозинофільний із дуже високим рівнем імуноглобуліну Е (IgE); нееозинофільний із високим рівнем IgE; нееозинофільний із незначним підвищенням рівня IgE. При цьому статистично значущі асоціації генотипів із фенотипами в обстежених хворих не виявлені.

Уперше встановлені вірогідні предиктори контролю симптомів БА, які мають високе передбачуване значення у прогнозуванні ефективності лікування при призначенні різних схем базисної терапії: за умови лікування комбінацією низької добової дози ІКС з АЛТРП монтелукастом предикторами контролю симптомів є вихідні рівні в крові IgE, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), інтрелейкіну 8 (ІЛ-8), загального холестерину та вихідне значення показника об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) ( $p < 0,05$ ), а за умови призначення лікування середньою добовою дозою ІКС у фіксованій комбінації з БАТД – вихідні рівні в крові IgE, ІЛ-8, кількості нейтрофілів у крові, наявність РЗЗНПП, вихідне значення показника ОФВ1 і поліморфізм гена LTC4S ( $p < 0,05$ ).

Уперше для хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД, запропонований спосіб підвищення ефективності лікування за

допомогою прогнозування ефекту від терапії іншими схемами з використанням вихідних величин визначених детермінант прогнозу та відповідного подальшого вибору найбільш ефективної схеми базисної терапії в кожному конкретному випадку.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано шляхи виконання актуального завдання пульмонології – розроблення способу підвищення ефективності лікування хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД, а також визначено алгоритм вибору найбільш ефективної схеми базисної терапії з урахуванням даних попереднього прогнозування ефекту від призначення різних схем лікування.

Розроблено та запропоновано спосіб прогнозування ефективності лікування комбінацією низької добової дози ІКС та АЛТРП монтелукасту та фіксованою комбінацією середньої добової дози ІКС із БАТД хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД, – обчислення запропонованих рівнянь логістичної регресії та прогнозування позитивного ефекту за умови отримання результату обчислення більше за 0,5 (наближається до 1).

Для досягнення повного контролю симптомів у хворих на БА, які його не отримали під час лікування стандартними схемами базисної терапії згідно з GINA, обґрунтовано необхідність розроблення персоналізованого плану їх ведення з використанням принципів корекції способу життя, лікування супутньої патології та вжиття реабілітаційних заходів.

З урахуванням того, що генотип С/С поліморфного маркера -444С гена LTC4S асоціюється з достовірним підвищенням ризику розвитку БА та наявності супутньої патології, обґрунтовано доцільність проведення генетичного скринінгу здорових осіб, віднесених до групи ризику розвитку БА за даними індивідуального і сімейного анамнезу, та осіб з БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД.

За результатами дисертаційної роботи отримано патенти України на корисну модель №119475 U «Спосіб прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми» та № 120096 U «Спосіб лікування бронхіальної астми».

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в практику пульмонологічного відділення комунального неприбуткового підприємства Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», терапевтичного відділення комунального неприбуткового підприємства Тростянецької міської ради «Тростянецька міська лікарня», ТОВ «Медичний центр Герц».

**Особистий внесок здобувачки.** Дисертантка виконала інформаційно-патентний пошук, сформулювала мету і завдання дослідження, сформувала групи, здійснила клінічний відбір та лікування хворих, виконала клініко-діагностичні дослідження, первинне оброблення результатів клінічних і спеціальних методів дослідження. Здобувачка приймала участь у статистичній обробці одержаних результатів, проаналізувала й узагальнила їх. Висновки й практичні рекомендації авторка сформулювала разом із науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були висвітлені й обговорені на міжнародних і всеукраїнських наукових форумах міжнародній науково-практичній конференції «European Respiratory Society International Congress» (London, 2018), IX Міжнародній науково-практичній конференції «Science and practice of today» (м. Анкара, Туреччина, 2020), фаховій школі «Міждисциплінарні грані діагностики та лікування в загальній лікарській практиці» (м. Івано-Франківськ, 2021), фаховій школі «Науково-практичний діалог: питання та відповіді в загальній лікарській практиці» (м. Вінниця, 2021), фаховій школі «Професійне удосконалення з пульмонології та алергології в умовах безперервної медичної освіти» (м. Вінниця, 2021).

**Публікації.** За результатами дослідження опубліковано 8 наукових праць, серед яких розділ у монографії та 5 статей (3 публікації – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 публікація – у міжнародному виданні, що індексується в наукометричній системі Scopus, 1 публікація – у міжнародному фаховому виданні), тези 2 доповідей. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 188 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, а також списку використаних джерел, що містить 227 найменувань, із яких 37 – вітчизняні, 190 – іноземні. Робота ілюстрована 40 таблицями, 31 рисунком.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідженні брав участь 181 хворий на БА (основна група). Ці пацієнти проходили обстеження і лікування в КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» у 2013–2020 рр. У дослідження включали пацієнтів за умови відповідності критеріям включення у дослідження: підписання інформованої згоди з метою та обсягом запланованих обстежень, необхідністю корекції лікування та можливим ризиком виникнення побічних ефектів; вік 18 років і старші; наявність згідно з чинними рекомендаціями діагнозу персистуючої БА, середнього ступеня тяжкості з обмеженням ФЗД на рівні 50–80 % ОФВ1 від належного, що супроводжується відсутністю повного контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД.

Діагностику та лікування здійснювали на основі рекомендацій GINA та згідно з Наказами МОЗ України № 128 від 19.03.2007 та № 868 від 08.10.2013, на підставі анамнезу, клінічних симптомів, результатів лабораторного та інструментального досліджень (комп'ютерна спірографія, електрокардіографія, рентгенографія органів грудної клітки).

Групу контролю складала 81 практично здорова особа. Ці пацієнти проходили профілактичне обстеження на базі КНП СМР «Сумська міська клінічна поліклініка № 3». Обстежена група контролю відповідала таким критеріям: в анамнезі не зареєстровані симптоми БА або іншого легеневого захворювання, симптоми алергії та атопії, не спостерігається гіперчутливість до аспірину, близькі родичі не мають БА та атопічних захворювань.

Серед обстежених хворих було 135 (74,6 %) жінок та 46 (25,4 %) чоловіків. У групі контролю було 45 (55,6 %) жінок та 36 (44,4 %) чоловіків. Середній вік хворих на БА складав  $(46,5 \pm 11,0)$  років, а осіб групи контролю –  $(45,6 \pm 12,9)$  років.

Хворим усіх досліджених груп проводили комплексне клінічне обстеження: загальноклінічне, електрокардіографію в 12 стандартних відведеннях, рентгенографію органів грудної клітки, визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД), клінічні та біохімічні дослідження крові, визначення алельного -444С-поліморфізму гена LTC4S за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із подальшим аналізом рестрикційних фрагментів, для з'ясування рівня контролю симптомів використовували опитувальник Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5).

Згідно з дизайном дослідження усі хворі основної групи під час обстеження отримували стандартну схему базисної терапії – інгаляції низької дози ІКС (будесонід у дозі 160 мкг) у фіксованій комбінації з БАТД (формотерол 4,5 мкг) 2 рази на добу. Як швидко помічний препарат для зняття симптомів призначали  $\beta_2$ -агоністи короткої дії (БАКД) (сальбутамол 100 мкг) за потребою.

На першому етапі дослідження модифікували базисне лікування: усім хворим в зв'язку з відсутністю повного контролю симптомів призначали низьку добову дозу ІКС (будесонід 200 мкг двічі на день) та АЛТРП (монтелукаст 10 мг) один раз на день. Через 3 міс аналізували ефективність лікування з визначенням рівня контролю БА за допомогою показників ОФВ1 та за опитувальником ACQ-5. Хворі, які на цьому етапі досягли контролю БА, залишилися на дібраній схемі лікування (низька добова доза ІКС та АЛТРП), а ті, що не досягли контролю БА (123 хворі), були включені у другий етап дослідження.

На другому етапі дослідження хворим, які не досягли повного контролю симптомів, повторно модифікували базисне лікування – призначали фіксовану комбінацію БАТД (формотерол 9 мкг) з ІКС у підвищеній до середньої добової дозі (будесонід 320 мкг) двічі на день. Через 3 міс аналізували ефективність лікування з визначенням рівня контролю БА за допомогою показників ОФВ1 та за опитувальником ACQ-5.

### Результати дослідження та їх обговорення.

Здійснене дослідження розподілу А/А, А/С, С/С генотипів за -444С поліморфізмом гена LTC4S показало, що в основній групі частота досліджуваних генотипів відповідно склала 42,6 %, 40,3 % та 17,1 % (рис. 1).

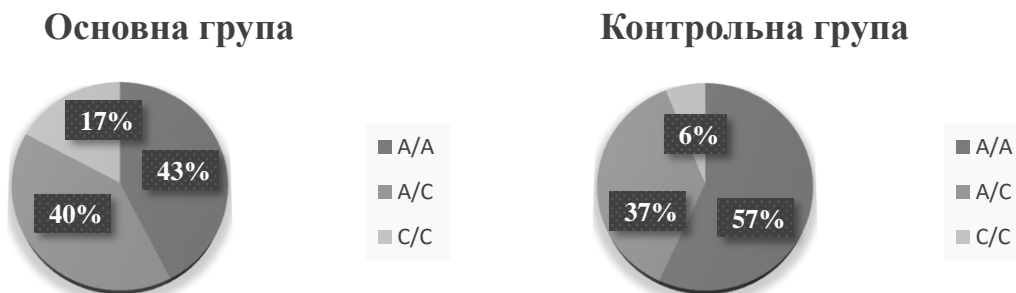
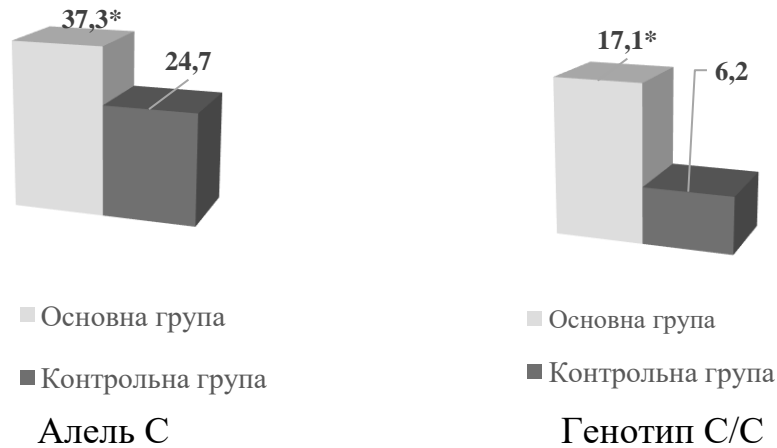


Рисунок 1. Розподіл частот генотипів гена LTC4S в основній і контрольній групах



У контрольній групі частота генотипів становила 56,8 %, 37,0 % та 6,2 % відповідно ( $\chi^2 = 7,461$ ,  $p = 0,024$ ) (рис. 1).

Встановлено, що в групі контролю частота А-алеля становила 75,3 %, С-алеля – 24,7 %, а у хворих на БА – 62,7 % та 37,3 % відповідно ( $\chi^2 = 7,99$ ;  $p = 0,005$ ) (рис. 2). Гомозиготи за основним алелем А частіше траплялися у групі контролю, а гомозиготи за мінорним алелем С – у хворих на БА. Це може свідчити про зв'язок С/С генотипу з більшим ризиком виникнення БА.



\* $p < 0,05$

Рисунок 2. Частота алеля С та генотипу С/С в основній та контрольній групах

Дослідження ризику виникнення БА з використанням С/С-генотипу як референтного виявило, що генотип А/А приводить до зниження ризику виникнення БА (ВШ = 0,56, 95 % ДІ = 0,33 ÷ 0,97;  $\chi^2 = 4,56$ ;  $p = 0,033$ ). Водночас носії генотипу С/С мають вірогідно більший ризик виникнення БА (ВШ = 3,14, 95 % ДІ = 1,20 ÷ 7,69;  $\chi^2 = 4,56$ ;  $p = 0,017$ ). Для носіїв С-алеля в 1,8 збільшується ризик виникнення БА (ВШ = 1,81, 95 % ДІ = 1,21 ÷ 2,72;  $p = 0,005$ ) порівняно з носіями А-алеля. Аналіз розподілу за статтю залежно від поліморфізму гена LTC4S виявив найбільше переважання жінок (87,1 %) у групі з С/С генотипом порівняно з іншими генотипами та основною групою загалом.

У виникненні БА важливу роль відіграє спадковий чинник (наявність БА у близьких родичів). Найбільша питома вага хворих із наявністю спадкового фактора розвитку БА (54,8 %) спостерігалася із генотипом С/С, тоді як найменша (37,7 %) – із генотипом А/А. Ці відмінності для осіб із генотипом С/С та всіма іншими були статистично незначущі. Відносний ризик виникнення БА у хворих із генотипами А/А та А/С статистично значущо був меншим, ніж у носіїв генотипу С/С.

Наявність генотипу С/С гена LTC4S у хворих на БА із середнім ступенем тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД, асоціювався з вірогідним порівняно з носіями генотипів А/А та А/С підвищенням ризику розвитку ХРПН (у 3,9 раза), РЗНПП (у 2,8 раза), ГЕРХ (у 2,5 раза), ЦД2 (у 3,8 раза), ожиріння (у 2,2 раза), гіпертонічної хвороби (у 2,2 раза).

У хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі із БАТД, виявлено зниження частоти алеля А і збільшення поширеності алеля С

порівняно з групою контролю. Це підтверджує дані про наявність асоціації алеля С за -444С поліморфізмом гена LTC4S із розвитком БА. Найбільш сприятливий генотип А/А за -444С поліморфізмом гена LTC4S частіше виявлявся у хворих із мінімальними рівнями факторів ризику незадовільного перебігу захворювання (меншими тривалістю БА, індексом маси тіла (ІМТ), частоти РЗНПП, ХРПН) та з кращими клініко-лабораторними показниками (рівнями еозинофілів, ІgЕ, ІЛ-4, ІЛ-6, холестерину, ЛПНЩ, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)).

Хворі на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД, у дослідженні були представлені трьома фенотипами: еозинофільним фенотипом бронхіальної астми з дуже високим рівнем ІgЕ, нееозинофільним фенотипом бронхіальної астми з високим рівнем ІgЕ, нееозинофільним фенотипом бронхіальної астми з незначним підвищенням рівня ІgЕ.

Пацієнти з еозинофільним фенотипом БА з дуже високим рівнем ІgЕ порівняно з пацієнтами з нееозинофільним фенотипом бронхіальної астми з високим рівнем ІgЕ та нееозинофільним фенотипом бронхіальної астми з незначне підвищеним рівнем ІgЕ характеризувались дебютом захворювання в більш молодому віці, максимальними рівнями в крові ІgЕ, еозинофілів, ІЛ-6, ІЛ-4, атерогенних фракцій ліпопротеїдів, мінімальним вмістом у крові ЛПВЩ, найбільшим поширенням РЗНПП, ХРПН та ожиріння.

Пацієнти з нееозинофільним фенотипом бронхіальної астми з незначним підвищенням рівня ІgЕ характеризувались пізнім дебютом захворювання, нормальною вагою тіла, мінімальними рівнями в крові ІgЕ, еозинофілів, факторів системної запальної відповіді, атерогенних фракцій ліпопротеїдів. Це уможливило висновок про найменш тяжкий перебіг захворювання та відсутність підвищеного ризику серцево-судинних подій у цієї категорії хворих.

Генотип А/А частіше спостерігали у хворих із нееозинофільним фенотипом БА з незначним підвищенням рівня ІgЕ, генотип А/С – у хворих з еозинофільним фенотипом бронхіальної астми з дуже високим рівнем ІgЕ, генотип С/С – у пацієнтів з нееозинофільним фенотипом бронхіальної астми з високим рівнем ІgЕ, проте статистично значущих асоціацій генотипів за -444С поліморфізмом гена LTC4S із фенотипами БА виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

При лікуванні хворих на БА протягом 3 міс низькою добовою дозою ІКС (будесонід 200 мкг) двічі на день та АЛТРП монтелукастом (10 мг один раз на день) повного контролю симптомів досягає 32 % хворих із генотипом А/А поліморфного маркера -444С гена LTC4S, 31 % хворих із генотипом А/С та 21 % хворих із генотипом С/С. Це засвідчило про найменшу ефективність цієї терапії у носіїв генотипу С/С (рис. 3).

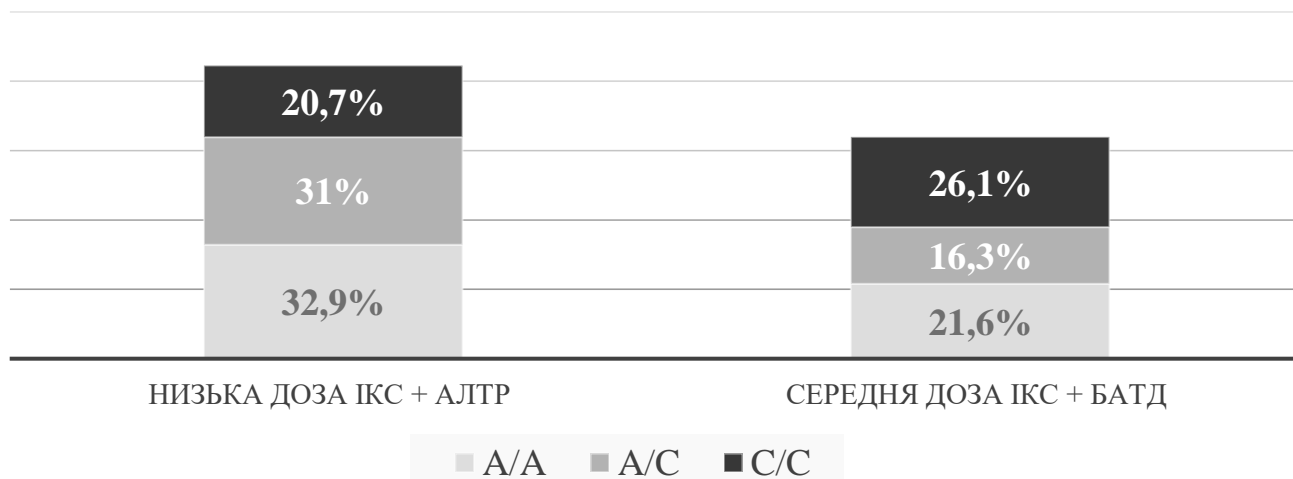


Рисунок 3. Досягнення повного контролю БА при використанні різних схем терапії у хворих, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією ІКС у низькій добовій дозі з БАТД та різними генотипами LTC4S ( $p > 0,05$ )

Внаслідок лікування хворих на БА протягом 3 міс середньою добовою дозою ІКС та БАТД в одному інгаляторі контролю симптомів досягли 21,6 % хворих із генотипом А/А, 16,3 % хворих із генотипом А/С та 26,1 % хворих із генотипом С/С. Це свідчило про ідентичну ефективність цієї схеми терапії у хворих із різними генотипами гена LTC4S (рис. 3).

Таким чином, під впливом застосованих нами схем базисної терапії в частини хворих відбувалися певні позитивні зміни в рівні контролю симптомів БА та ФЗД, однак відповідь у групах хворих із різними фенотипами та генотипами за поліморфізмом гена LTC4S була неоднорідна і не мала високо вірогідних зв'язків із фенотипом та генотипом. Це свідчило про те, що БА є гетерогенним захворюванням, на перебіг якого впливає велика кількість чинників, предикторна цінність яких має бути досліджена додатково для прогнозування ефективності лікування.

Предикторами контролю симптомів у хворих на БА при лікуванні комбінацією низької добової дози ІКС та АЛТРП монтелукасту є вихідні рівні в крові IgE, ЛПНЩ, ІЛ-8, загального холестерину та вихідне значення показника ОФВ1.

Предикторами контролю симптомів у хворих на БА при призначенні середньої добової дози ІКС у комбінації з БАТД є вихідні рівні в крові IgE, ІЛ-8, кількості нейтрофілів у крові, РЗНПП, вихідне значення показника ОФВ1 та поліморфізм гена LTC4S.

За допомогою логістичного регресійного аналізу отримано рівняння для прогнозування ефективності лікування БА середнього ступеня тяжкості низькою добовою дозою ІКС та АЛТР препаратом монтелукастом:

$$Y = \frac{\exp(34,97 - 0,0004X_1 - 1,05X_2 + 0,29X_3 - 0,50X_4 + 0,33X_5)}{(1 - \exp(34,97 - 0,0004X_1 - 1,05X_2 + 0,29X_3 - 0,50X_4 + 0,33X_5))}$$

де  $X_1$  – рівень IgE;

$X_2$  – рівень ЛПНЩ;

$X_3$  – рівень ІЛ-8;

$X_4$  – значення ОФВ1, %;

$X_5$  – рівень загального холестерину.

Позитивний ефект прогнозують при  $Y > 0,5$  (наближається до 1), негативний при  $Y < 0,5$

Також отримано рівняння для прогнозування ефективності лікування БА середнього ступеня тяжкості середньою добовою дозою ІКС із БАТД:

$$Y = \frac{\exp(30,95 + 0,0004X_1 - 0,74X_2 - 0,07X_3 + 0,08X_4 - 0,42X_5 + 0,46X_6)}{(1 + \exp(30,95 + 0,0004X_1 - 0,74X_2 - 0,07X_3 + 0,08X_4 - 0,42X_5 + 0,46X_6))}$$

де  $X_1$  – рівень ІgЕ;

$X_2$  – наявність РЗЗНПП;

$X_3$  – рівень нейтрофілів;

$X_4$  – рівень ІЛ-8;

$X_5$  – значення ОФВ1, %;

$X_6$  – поліморфізм гена LTC4-S.

Позитивний ефект прогнозують при  $Y > 0,5$  (наближається до 1), негативний при  $Y < 0,5$

Застосування отриманих рівнянь дозволяє прогнозувати ефективність лікування відносно контролю симптомів захворювання низькою добовою дозою ІКС та АЛТР та середньою добовою дозою ІКС із БАТД у хворих на БА середнього ступеня тяжкості, що не досягають контролю симптомів БА на стандартній терапії низькою добовою дозою ІКС із БАТД, отже, реалізовувати один із принципів персоналізованої медицини – надання «правильного лікування потрібному пацієнтові в потрібний час».

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі запропоновано розв'язання актуального завдання пульмонології – розроблення способу підвищення ефективності лікування хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають повного контролю симптомів при терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД, на підставі вивчення поширеності різних генотипів за поліморфізмом -444С гена LTC4S, їх асоціацій із розвитком захворювання, формуванням його фенотипів та ефективністю лікування. Визначено вірогідні предиктори контролю симптомів БА, які мають високе передбачуване значення у прогнозуванні ефективності лікування при призначенні різних схем базисної терапії; створено моделі прогнозування ефективності лікування, що мають відмінні прогностичні можливості; запропоновано використання вихідних значень предикторів прогнозу ефективності терапії в розроблених моделях для оптимізації вибору варіанта лікування і підвищення його ефективності.

1. Хворі на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС з БАТД, є носіями генотипів А/А, А/С та С/С поліморфного маркера -444С гена LTC4S відповідно у 42,6 %, 40,3 % та 17,1 % випадків, а носіями алелів А і С – відповідно у 62,7 % та 37,3 %. Частота генотипу С/С і алеля С в обстежених хворих відповідно у 2,8 раза та у 1,5 раза вірогідно більша, ніж у групі здорових ( $p = 0,024$  – для генотипів,  $p = 0,005$  – для алелів). Вірогідно більший ризик виникнення БА мають носії генотипу С/С (ВШ = 3,14, 95 %, ДІ = 1,20 ÷ 7,69;  $\chi^2 = 4,56$ ;  $p = 0,017$ ) і алеля С (ВШ = 1,81, 95 %, ДІ = 1,21 ÷ 2,72;  $p = 0,005$ ) як у загальній, так і жіночій популяціях, при тому, що у групі хворих на БА зі С/С генотипом переважають жінки (87,1 %).

2. У групі хворих на БА середнього ступеня тяжкості, що не досягають контролю симптомів при терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД, визначено три фенотипи: еозинофільний із дуже високим рівнем IgE, нееозинофільний із високим рівнем IgE та нееозинофільний із незначним підвищенням рівня IgE. Пацієнти першого фенотипу характеризуються більш раннім дебютом захворювання, максимальними рівнями в крові факторів системного запалення та дисліпопротеїдемії, більшою частотою супутніх ХРПН, РЗНПП, ожиріння і відповідно найбільшим ризиком несприятливого перебігу БА та серцево-судинних ускладнень. Пацієнти третього фенотипу, навпаки, складають групу з більш сприятливим перебігом захворювання. Пацієнти другого фенотипу за своїми характеристиками займають проміжне положення між хворими з першим і третім фенотипами. Статистично значущих асоціацій генотипів із фенотипами в обстежених хворих не визначено.

3. У хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД, наявність генотипу С/С за поліморфізмом-444С гена LTC4S асоціюється з вірогідним порівняно із носіями генотипів А/А та А/С підвищенням ризику розвитку ХРПН (у 3,9 раза), ЦД 2-го типу (у 3,8 раза), ГЕРХ (у 2,5 раза), РЗНПП (у 2,8 раза), ожиріння (у 2,2 раза), артеріальної гіпертензії (у 2,2 раза) ( $p < 0,05$  для усіх показників). Генотип С/С гена LTC4S є несприятливим відносно розвитку БА та наявності супутньої патології.

4. При призначенні хворим на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД, іншої схеми терапії – комбінації низької добової дози ІКС (будесонід 200 мкг) двічі на день та АЛТРП монтелукасту (10 мг один раз на день), повного контролю симптомів досягає третя частина (32 %) хворих із генотипом А/А поліморфного маркера -444С гена LTC4S, третя частина (31 %) хворих із генотипом А/С та тільки п'ята частина (21 %) хворих із генотипом С/С. Це вказує на найменшу ефективність цієї терапії в носіїв генотипу С/С. Призначення хворим на БА, що не досягають контролю симптомів при терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД та комбінацією низької добової дози ІКС з АЛТРП монтелукастом, лікування фіксованою комбінацією середньої добової дози ІКС із БАТД демонструє однакову ефективність досягнення контролю симптомів захворювання незалежно від генотипу поліморфного маркера -444С гена LTC4S ( $p > 0,05$ ).

5. При лікуванні комбінацією низької добової дози ІКС з АЛТРП монтелукастом хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД, предикторами контролю симптомів є вихідні рівні в крові ІgE, ЛПНЩ, ІЛ-8, загального холестерину та вихідне значення показника ОФВ1 ( $p < 0,05$ ); при призначенні хворим, що не досягають контролю симптомів при терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД та комбінацією низької добової дози ІКС з АЛТРП монтелукастом, лікування середньою добовою дозою ІКС у фіксованій комбінації з БАТД предикторами контролю симптомів є вихідні рівні в крові ІgE, ІЛ-8, кількості нейтрофілів у крові, наявність супутнього РЗЗНПП, вихідне значення показника ОФВ1 та поліморфізм гена LTC4S ( $p < 0,05$ ). Поліморфізм гена LTC4S має предикторне значення для оцінювання ефективності лікування хворих на БА лише в умовах прогнозування ефекту призначення середньої добової дози ІКС (будесоніду 320 мкг) у фіксованій комбінації з БАТД (формотеролом 9 мкг) два рази на добу.

6. Вихідні рівні визначених прогностичних факторів (предикторів) ефективності лікування хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД, мають високе передбачуване значення у прогнозуванні ефективності контролю симптомів при призначенні інших схем базисної терапії – моделі правильно класифікують прогноз ефективності комбінації низької добової дози ІКС з АЛТРП у 88 % випадків, а прогноз ефективності фіксованої комбінації середньої добової дози ІКС із БАТД – у 83,43 % випадків). Їх використання для обчислення рівнянь, які отримали методом покрокової логістичної регресії і які мають відмінні прогностичні можливості (площа під рок-кривою складає для моделі низької добової дози ІКС з АЛТРП – 0,914, для середньої добової дози ІКС із БАТД – 0,944), дозволяє прогнозувати успіх терапії хворих на БА різними схемами лікування з високим ступенем достовірності, оптимізувати вибір варіанта лікування і підвищити його ефективність. Досягнення повного контролю симптомів у хворих, які його не отримали при лікуванні усіма трьома стандартними схемами базисної терапії, потребує персоналізованого підходу до лікування, що включає корекцію способу життя, лікування супутньої патології та реабілітаційні заходи.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення якості оцінювання ризику розвитку БА у здорових осіб, віднесених до групи ризику за даними індивідуального й сімейного анамнезу, та для оцінювання ризику наявності ХРПН і РЗЗНПП в осіб із БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів від стандартної базисної терапії фіксованою комбінацією низькою добової дози ІКС із БАТД, рекомендується визначення генотипів поліморфного маркера -444С гена LTC4S, оскільки генотип С/С гена LTC4S асоційований із достовірним підвищенням ризику розвитку БА та наявності супутньої патології.

2. Для прогнозування ефективності лікування комбінацією низької добової дози ІКС та АЛТРП монтелукасту і раціонального вибору цієї схеми базисної терапії у хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів

при терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД, рекомендується обчислити запропоноване рівняння логістичної регресії:

$$Y = \frac{\exp(34,97 - 0,0004X_1 - 1,05X_2 + 0,29X_3 - 0,50X_4 + 0,33X_5)}{(1 - \exp(34,97 - 0,0004X_1 - 1,05X_2 + 0,29X_3 - 0,50X_4 + 0,33X_5))'}$$

де  $X_1$  – рівень IgE;

$X_2$  – рівень ЛПНЩ;

$X_3$  – рівень ІЛ-8;

$X_4$  – значення ОФВ1, %;

$X_5$  – рівень загального холестерину.

Позитивний ефект від лікування комбінацією низької добової дози ІКС та АЛТРП монтелукасту прогнозують при  $Y > 0,5$  (наближається до 1), негативний – при  $Y < 0,5$ .

3. Для прогнозування ефективності лікування фіксованою комбінацією середньої добової дози ІКС із БАТД і раціонального вибору цієї схеми базисної терапії у хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які не досягають контролю симптомів при терапії фіксованою комбінацією низької добової дози ІКС із БАТД та до терапії комбінацією низької добової дози ІКС та АЛТРП монтелукасту, рекомендується обчислити запропоноване рівняння логістичної регресії:

$$Y = \frac{\exp(30,95 + 0,0004X_1 - 0,74X_2 - 0,07X_3 + 0,08X_4 - 0,42X_5 + 0,46X_6)}{(1 + \exp(30,95 + 0,0004X_1 - 0,74X_2 - 0,07X_3 + 0,08X_4 - 0,42X_5 + 0,46X_6))'}$$

де  $X_1$  – рівень IgE;

$X_2$  – наявність РЗЗНПП;

$X_3$  – рівень нейтрофілів;

$X_4$  – рівень ІЛ-8;

$X_5$  – значення ОФВ1, %;

$X_6$  – поліморфізм гена LTC4-S.

Позитивний ефект від лікування фіксованою комбінацією середньої добової дози ІКС із БАТД прогнозують при  $Y > 0,5$  (наближається до 1), негативний – при  $Y < 0,5$ .

4. Для досягнення повного контролю симптомів у хворих на БА, які його не отримали при лікуванні усіма трьома стандартними схемами базисної терапії згідно з GINA, рекомендується поглиблене вивчення причин недосягнення контролю симптомів і розроблення персоналізованого плану ведення цих пацієнтів із застосуванням принципів корекції способу життя, лікування супутньої патології та життя реабілітаційних заходів.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Чередніченко, Н. А. Врахування генетичного чинника задля підвищення ефективності лікування хворих на бронхіальну астму [Текст] / Н. А. Чередніченко // Сучасні аспекти науки: IV том колективної монографії за ред. Є. О. Романенка, І. В. Жукової. – Київ; Братислава: ФОП КАНДИБА Т.П., 2021. – Vol. 4. – С. 70–84.

2. Чередніченко, Н. А. Клинико-генетическое фенотипирование бронхиальной астмы и -444C полиморфизм гена лейкотриен-С4-синтетазы [Текст] / Н. А. Чередніченко, Л. Н. Приступа // Azerbaijan Medical Journal. – 2021. – №1. – С. 31–40. Режим доступу: <https://doi.org/10.34921/amj.2021.1.004>. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі «Scopus». (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, дослідження хворих, статистична обробка даних, написання статті).

3. Чередніченко, Н. А. Оптимізація лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням поліморфізмів гена лейкотрієн с4-синтетази [Текст] / Н. А. Чередніченко, М. М. Кочуєва, Г. А. Тимченко, Ю. О. Заїкіна, Г. І. Кочуєв, ін. // Science Rise: Medical Science. – 2021. – №3 (42). – С. 9–14. Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, дослідження хворих, статистична обробка даних, написання статті).

4. Cherednichenko, N. Evaluation of the obesity influence on the life Quality in patients with bronchial asthma [Text] / Yu. Zaikina, N. Cherednichenko, H. Tymchenko, G. Kochuiev, M. Kochuieva// EUREKA: Health Sciences. 2021. – №3. – С. 31–36. Періодичне видання (Естонія). Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus, Google Scholar та ін. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, участь у організації дослідження, статистична обробка даних, написання статті).

5. Чередніченко, Н. А. Медичне та економічне обґрунтування пропозиції щодо лікування бронхіальної астми залежно від поліморфізму гена LTC4S [Текст] / Н. А. Чередніченко, Л. Н. Приступа / Вісник медичних і біологічних досліджень. – 2020. – №4. – С. 97–103. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, участь у організації дослідження, статистична обробка даних, написання тексту статті).

6. Чередніченко, Н. А. Аналіз частоти генотипів за LTC4-S -444C (rs 730012)-поліморфізмом лейкотрієнових рецепторів у хворих на бронхіальну астму. [Текст] / Н. А. Чередніченко // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2019. – №4 (19). – С. 53–60.

7. Cherednichenko, N. -444 A/C polymorphism in the leukotriene-C4 synthase gene in patients with bronchial asthma [Text] / V. Kmyta, N. Cherednichenko, L. Prystupa // European respiratory journal. Molecular Pathology and Funct. Genomics (London). Published. 2018. № 52: PA4221. Available at: DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4221. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, участь у організації дослідження, статистична обробка даних, написання тез).

8. Чередніченко, Н. А. Стан окремих показників алергологічної та пульмонологічної допомоги в Сумській області у 2013–2019 рр. [Текст] // Abstracts of IX International Scientific and Practical Conference «Science and practice of today»: Ankara, Turkey, November 16-19, 2020. Available at : DOI: 10.46299/ISG.2020.II.IX.



## АНОТАЦІЯ

**Чередніченко Н. А. Особливості ведення та прогнозування ефективності лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням поліморфізму гена лейкотрієн С4-синтетази. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.27 – пульмонологія – ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2021.

Дисертаційну роботу присвячено розв'язанню актуального завдання сучасної пульмонології – розробленню способів підвищення ефективності лікування хворих на БА, які не досягають контролю симптомів при базисній терапії фіксованою комбінацією низької дози ІКС із БАТД, на підставі вивчення поширеності різних генотипів за -444A/C-поліморфізмом гена LTC4S.

Установлено, що поширеність генотипу С/С й алеля С в обстежених хворих відповідно у 2,8 раза та у 1,5 раза вірогідно більша, ніж у групі здорових ( $p = 0,024$  – для генотипів,  $p = 0,005$  – для алелів).

Визначено, що вірогідно більший ризик виникнення БА мають носії генотипу С/С й алеля С.

З'ясовано, що генотип С/С є несприятливим щодо розвитку супутньої патології: поліпозного риносинуситу, респіраторного захворювання, що загострюється нестероїдними протизапальними препаратами, ЦД 2 типу, ожиріння, ГЕРХ, артеріальної гіпертензії ( $p < 0,05$ ).

При лікуванні комбінацією низької добової дози ІКС із монтелукастом предикторами контролю симптомів є вихідні рівні в крові IgE, ЛПНЩ, ІЛ-8, загального холестерину та вихідне значення показника ОФВ1 ( $p < 0,05$ ), а при призначенні лікування середньою добовою дозою ІКС у фіксованій комбінації з БАТД – вихідні рівні у крові IgE, ІЛ-8, кількості нейтрофілів у крові, наявність респіраторного захворювання, що загострюється нестероїдними протизапальними препаратами, вихідне значення показника ОФВ1 та поліморфізм гена LTC4S ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** бронхіальна астма, ген лейкотрієну С4-синтетази, контроль захворювання, генотип, ризик виникнення, фенотипування, прогнозування ефективності лікування.

## АННОТАЦИЯ

**Чередниченко Н. А. Особенности ведения и прогнозирование эффективности лечения бронхиальной астмы с учетом полиморфизма гена лейкотриен С4-синтетазы. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология (222 – Медицина) – ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной задачи современной пульмонологии – разработке способов повышения эффективности лечения больных бронхиальной астмой средней степени тяжести, которые не достигают контроля симптомов при базисной терапии фиксированной комбинацией низкой дозы ИКС с БАТД, на основании изучения распространенности различных генотипов по -444А/С-полиморфизму гена LTC4S, их ассоциаций с развитием заболевания, формированием его фенотипов и эффективностью лечения.

Определена частота генотипов и аллелей полиморфного маркера -444А/С гена LTC4S у больных БА средней степени тяжести, которые не достигают контроля симптомов при базисной терапии фиксированной комбинацией низкой дозы ИКС с БАТД, и установлено, что распространенность генотипа С/С и аллеля С у обследованных больных соответственно в 2,8 раза и в 1,5 раза достоверно больше, чем в группе здоровых ( $p = 0,024$  – для генотипов,  $p = 0,005$  – для аллелей).

Установлено, что достоверно больший риск возникновения БА имеют носители генотипа С/С (ОШ = 3,14, 95% ДИ = 1,20 ÷ 7,69;  $\chi^2 = 4,56$ ;  $p = 0,017$ ) и аллеля С (ОШ = 1,81, 95% ДИ = 1,21 ÷ 2,72;  $p = 0,005$ ).

Выявлено, что генотип С/С является неблагоприятным в отношении развития сопутствующей патологии и его носительство ассоциируется с достоверным повышением риска развития хронического риносинусита с полипозом носа (в 3,9 раза), респираторного заболевания, обостряющегося под влиянием приёма нестероидных противовоспалительных препаратов (в 2,8 раза), СД 2 типа (в 3,8 раза), ожирения (в 2,2 раза), ГЭРБ (в 2,5 раза), артериальной гипертензии (в 2,2 раза) ( $p < 0,05$  для всех показателей).

Определены три фенотипа в группе больных БА средней степени тяжести, которые не достигают контроля симптомов при базисной терапии фиксированной комбинацией низкой дозы ИКС с БАТД, – эозинофильный с очень высоким уровнем IgE, второй – неэозинофильный с высоким уровнем IgE, третий – неэозинофильный с незначительным повышением уровня IgE, при этом статистически значимые ассоциации генотипов с фенотипами у обследованных больных не установлены.

Установлены достоверные предикторы контроля симптомов БА: при лечении комбинацией низкой суточной дозы ИКС с монтелукастом предикторами контроля симптомов являются исходные уровни в крови IgE, ЛПНП, ИЛ-8, общего холестерина и исходное значение показателя ОФВ1 ( $p < 0,05$ ), а при назначении лечения средней суточной дозой ИКС в фиксированной комбинации с БАТД – исходные уровни в крови IgE, ИЛ-8, количества нейтрофилов в крови, наличие респираторного заболевания, обостряющегося под влиянием приёма нестероидных противовоспалительных препаратов, исходное значение показателя ОФВ1 и полиморфизм гена LTC4S ( $p < 0,05$ ).

Для больных БА средней степени тяжести, которые не достигают контроля симптомов при базисной терапии фиксированной комбинацией низкой суточной дозы ИКС с БАТД, предложены способы прогнозирования эффективности лечения другими стандартными схемами базисной терапии согласно GINA и критерии их рационального выбора – результаты расчета уравнений логистической регрессии с использованием исходных величин определенных предикторов контроля симптомов БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ген лейкотриена C4-синтетазы, контроль заболевания, генотип, риск возникновения, фенотипирование, прогнозирование эффективности лечения.

## SUMMARY

**Cherednichenko N. A. Features of conducting and predicting the effectiveness of treatment of patients with bronchial asthma taking into account the polymorphism of the leukotriene gene C4-synthetase.** – Manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.27 - pulmonology - SI « National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to solving the urgent problem of modern pulmonology – to develop ways to increase the effectiveness of treatment of patients with asthma who are do not achieve symptom control in basic therapy with a fixed combination of low-dose ICS with LABA, based on studying the prevalence of different genotypes by -444A/C polymorphism LTC4S gene.

It was found that the prevalence of genotype C/C and C allele in the examined patients is 2.8 times and 1.5 times more likely than in the healthy group ( $p = 0.024$  – for genotypes,  $p = 0.005$  – for alleles).

It is established that carriers of the C/C genotype and the C allele are probably at a higher risk of developing asthma.

It was found that the genotype C/C is unfavorable for the development of comorbidities: polyposis rhinosinusitis, aspirin asthma, diabetes mellitus, obesity, GERD, hypertension ( $p < 0.05$  for all indicators).

When treated with a combination of low daily dose of ICS with montelukast predictors of symptom control are baseline blood levels of IgE, LDL, IL-8, cholesterol and baseline FEV1 ( $p < 0.05$ ), and when prescribing treatment with the moderate daily dose of ICS in fixed combinations with LABA– baseline levels of IgE, IL-8, the number of neutrophils in the blood, the presence of aspirin asthma, the initial value of FEV1 and LTC4S gene polymorphism ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** bronchial asthma, leukotriene gene C4-synthetase, disease control, genotype, risk of occurrence, phenotyping, prediction of treatment effectiveness.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АЛТРП	– антилейкотрієновий препарат
БА	– бронхіальна астма
БАКД	– $\beta_2$ -агоністи короткої дії
БАТД	– $\beta_2$ -агоністи тривалої дії
ВШ	– відношення шансів
ГЕРХ	– гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ГКС	– глюкокортикостероїди
ДІ	– довірчий інтервал
ІКС	– інгаляційні кортикостероїди
ІЛ-4	– інтерлейкін 4
ІЛ-6	– інтерлейкін 6
ІЛ-8	– інтерлейкін 8
ІМТ	– індекс маси тіла
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЛТ	– лейкотрієн
ОФВ1	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РЗЗНПП	– респіраторне захворювання, що загострюється нестероїдними протизапальними препаратами
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ХРПН	– хронічний риносинусит із поліпозом носа
ЦД 2	– цукровий діабет 2 тип
А/А	– поліморфізм гена LTC4S А/А генотип
А/С	– поліморфізм гена LTC4S А/С генотип
АСQ-5	– Asthma Control Questionnaire-5
С/С	– поліморфізм гена LTC4S С/С генотип
GINA	– Global Initiative for Asthma
IgE	– імуноглобулін Е
LTC4S	– лейкотрієн С4-синтетаза