

**Ю.А. Бисюк,
А.И. Курченко,
А.И. Дубовой*,
В.Е. Кондратиук**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И МОДИФИКАТОРОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ASP299GLY-TLR-4 ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В ПОПУЛЯЦИИ АР КРЫМ

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

бул. Т. Шевченко, 13, Киев, 01601, Украина

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»**

Vogotolets National Medical University

T. Shevchenko boul., 13, Kiev, 01601, Ukraine

*SE «Crimean State Medical University named after S.I. Georgievskiy»**

Ключевые слова: бронхиальная астма, эндотоксин, полиморфизм Asp299Gly-TLR-4, флутиказона пропионат, монтелукаст

Key words: asthma, endotoxin, Asp299Gly-TLR-4 polymorphism, fluticasone propionate, montelukast

Реферат. Порівняльна ефективність інгаляційних кортикостероїдів та модифікаторів лейкотрієнів залежно від поліморфізму ASP299GLY-TLR-4 при бронхіальній астмі в популяції АР Крим. Бисюк Ю.А., Курченко А.І., Дубовий А.І., Кондратиук В.Є. У дослідження було включено 39 хворих на бронхіальну астму. Всі пацієнти на початку дослідження були стратифіковані на 2 групи, з генотипом AA і AG поліморфної ділянки Asp299Gly TLR-4. Дослідження складалося з 2 періодів: 2-х тижневого вступного періоду, коли всім пацієнтам призначали низьку дозу (125 мкг) флутиказону пропионат 1 раз на добу; 24-х тижневого періоду лікування, коли пацієнти приймали флутиказону пропионат 1 раз на добу або монтелукаст 1 таб (10 мг) на день залежно від рандомізаційних субгруп. Результати дослідження показали, що прийом флутиказону пропионат у пацієнтів з AA генотипом TLR-4 протягом 24 тижнів є більш ефективним, ніж монтелукаст, що підтверджується достовірним збільшенням $ОФВ_1$ і поліпшенням індексів рівня контролю астми та якості життя пацієнтів. У пацієнтів з AG генотипом клінічна ефективність монтелукасту перевершує флутиказону пропионат.

Abstract. Comparative efficacy of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers depending on ASP299GLY-TLR-4 polymorphism in patients with bronchial asthma in the population of AR Crimea. Bisyuk Yu.A., Kurchenko A.I., Dubovyi A.I., Kondratiuk V.E. The study included 39 patients with bronchial asthma. All patients at baseline were stratified into two groups with the genotype AA and AG of polymorphism Asp299Gly TLR-4. The study consisted of 2 periods: a 2-weeks' run-in period when all patients received low-dose (125 mg) of fluticasone propionate once a day; 24-weeks' treatment period when patients received fluticasone propionate once a day or 1 tablet (10 mg) of montelukast per day depending on randomization subgroups. The study results showed that taking of fluticasone propionate by patients with AA genotype TLR-4 for 24 weeks is more effective than montelukast taking; this is evidenced by a significant increase of FEV_1 and improvement of indices of asthma control level (ACL) and quality of life of patients (AQLQ (S)). In patients with AG genotype clinical efficacy of montelukast is superior to fluticasone propionate.

В процессе созревания иммунной системы эндотоксин грамотригативных бактерий, очевидно, обладает протективными свойствами по отношению к развитию бронхиальной астмы (БА), но чрезмерное поступление его в организм как ингаляционно, так и путём транслокации в кишечнике может вызвать обратный эффект и привести к ухудшению течения данного заболевания [9].

Эндотоксин или липополисахарид при попадании в организм связывается со специфическим белком LBP (Lipopolysaccharide binding protein) с последующим присоединением к рецепторам

CD14 и TLR-4 на поверхности моноцитов, макрофагов и гранулоцитов. Активация данных рецепторов приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, которые в основном усиливают нейтрофильное, а в некоторых случаях и эозинофильное воспаления в бронхах [5].

Такие дуальные эффекты эндотоксина, возможно, связаны с полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы к эндотоксину. Ген TLR4 расположен в хромосоме 9q32-33. Полиморфный участок Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 представляет собой однонуклеотидную замену аденина (A) на гуанин (G) в положении +896 экзона 3,

приводящую к аминокислотной замене аспарагиновой кислоты на глицин в 299 положении полипептидной цепи рецептора [17]. У жителей Полтавской области частота аллеля G у детей, страдающих atopической БА, составила 7,54%, аллеля A – 92,45%, что достоверно отличалось (ОШ 1,059, ДИ 0,9989–1,122, $p=0,049$) от контроля (G – 2,11%, A – 97,89%), кроме того наличие мутантной аллели G более чем в 4 раза увеличивало вероятность неконтролируемого течения atopической бронхиальной астмы (ОШ=4,13, $p=0,02$) [1].

Повышенный риск развития atopической БА у лиц с гетерозиготным генотипом AG (Asp299Gly) связывают с ответом иммунной системы на эндотоксин [10]. Так, у пациентов с астмой уровень эндотоксин-индуцированной секреции ИЛ-12 значительно ниже при AG генотипе, чем AA, что создаёт условия для активации Т-хелперов 2 типа и переключения иммунного ответа на синтез IgE. В другом исследовании было показано, что при стимуляции эндотоксином клеток экспериментальной линии с генотипом Asp299Gly TLR4 происходит уменьшение синтеза внутриклеточного и секретируемого ИЛ-8 и фактора NF- κ B [16].

Результаты данных исследований указывают, что генотип AG очевидно влияет на активацию иммунного ответа 2 типа (ИЛ-4, 5, 13) и угнетение 1 типа. В предыдущих исследованиях нами было обнаружено, что риск развития астмы в популяции АР Крым с генотипом AG (Asp299Gly) связан с atopическим, эозинофильным, кортикостероид-чувствительным фенотипом, а также с ранним началом и обратимой обструкцией.

По данным мета-анализа, основанного на 9 исследованиях и сравнении 1838 случаев астмы и 1765 контроля, не было обнаружено достоверной связи между Asp299Gly полиморфизмом и астмой [3]. Для проведения данного мета-анализа использовались данные различных популяций, что значительно увеличивает гетерогенность бронхиальной астмы, и, следовательно, результаты данных анализов не могут экстраполироваться в популяции конкретного региона.

Очевидно, что для выяснения роли полиморфизма генов рецепторов TLR-4 в патогенезе бронхиальной астмы простое деление пациентов на atopический или неatopический фенотип или др. фенотипы не учитывает связь огромного количества клинических, инструментальных и иммуногенетических параметров в контексте изучаемой проблемы. В последние годы, при решении этой задачи, используется кластерный анализ [7], с помощью которого можно выделить

кластеры, которые являются фенотипами заболевания, учитывающие как клинические, так и патофизиологические параметры.

Проведённый нами кластерный анализ клинических критериев и иммуногенетических параметров эндотоксин-зависимого воспаления 331 пациента с бронхиальной астмой выявил 3 фенотипа (кластер A, B, C). У пациентов второго фенотипа (кластер B) была неконтролируемая, преимущественно atopическая астма с фиксированной обструкцией и повышенным риском развития данного заболевания (ОШ=1,709, $p=0,013$) при наличии генотипа Asp299Gly гена TLR-4.

По данным GINA 2012, 2 степень лечения БА включает назначение низких доз ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) (уровень доказательности A). Альтернативными препаратами для контроля БА являются модификаторы лейкотриенов (МЛ), например монтелукаст, в особенности у пациентов, которые не способны или не желают использовать ИГКС.

Было показано, что действие флутиказана пропионат снижает экспрессию матричной РНК и белка TLR-4 в эпителиальных клетках респираторного тракта при стимуляции эндотоксином [4]. В другом исследовании было обнаружено, что монтелукаст в клеточной культуре RAW264.7 снижает эндотоксин-стимулированную концентрацию ФНО- α и липида A [11].

Таким образом, нами была предложена гипотеза о том, что пациенты с различными генотипами TLR-4 и определённым фенотипом БА имеют различную клиническую эффективность при назначении ИГКС или МЛ.

В популяции АР Крым исследований по изучению сравнительной эффективности ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов в зависимости от полиморфизма Asp299Gly-TLR-4 при бронхиальной астме не проводилось.

Цель исследования – изучить сравнительную эффективность ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов в зависимости от полиморфизма Asp299Gly-TLR-4 при бронхиальной астме в популяции АР Крым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследования было включено 39 больных БА. Диагноз и лечение бронхиальной астмы проводились в соответствии с критериями действующего приказа МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г [2]. Исследования проводились на базе ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

и ГУ «Клиническая больница станции Симферополь» ГП «Приднепровская железная дорога» в 2012-2014 гг.

Критерии включения:

1. Взрослые мужчины и женщины (≥ 18 лет).
2. Наличие письменного информированного согласия, полученного от пациента до любых процедур, связанных с исследованием.
3. Документально установленный диагноз бронхиальной астмы, по крайней мере, за 6 месяцев до скринингового визита.
4. Пациенты, принадлежащие к ранее установленному кластеру В в популяции АР Крым (см. введение) и определённым генотипом АА или АG полиморфного участка экзона 3 в положении +896 TLR-4.
5. Пациенты, которые принимали низкие дозы ингаляционных кортикостероидов или модификаторы лейкотриенов в качестве монотерапии за 1 месяц до скрининга.
6. Положительный тест на обратимость, определяемый как $\Delta\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$ и ≥ 200 мл относительно исходного уровня после приёма 400 мкг салбутамола в дозированном ингаляторе под давлением.
7. Пациенты с объёмом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ_1) $> 65\%$ от рассчитанных для пациента нормальных значений после адекватного периода «вымывания» после приёма бронхолитиков.
8. Способность правильно использовать дозированный ингалятор под давлением.

Критерии исключения:

Пациенты не будут включены, если у них будут присутствовать один или более следующих критериев:

1. Беременные или кормящие женщины.
2. Значимые сезонные вариации бронхиальной астмы или бронхиальная астма, возникающая только во время периодического воздействия аллергенов или химических сенсбилизаторов.
3. Наличие в анамнезе бронхиальной астмы практически с фатальным исходом (например, нестабильной бронхиальной астмы, госпитализации из-за обострения бронхиальной астмы в отделение интенсивной терапии).
4. Диагноз ХОЗЛ, установленный согласно приказу МЗ Украины.
5. Госпитализация из-за обострения бронхиальной астмы в течение 1 месяца перед скрининговым визитом или среднее/тяжелое обострение астмы во время вводного периода.
6. Инфекция нижних дыхательных путей в течение 1 месяца перед скрининговым визитом.

7. Наличие в анамнезе муковисцидоза, бронхоэктаза или дефицита альфа-1 антитрипсина.

8. Пациенты, получавшие оральные или парентеральные кортикостероиды в предыдущие 2 месяца перед скрининговым визитом.

9. Непереносимость или противопоказания к лечению модификаторами лейкотриенов и/или ингаляционными кортикостероидами или аллергия на любой компонент исследуемого лечения.

10. Наличие клинически значимого медицинского анамнеза и/или лечения кардиологических, почечных, неврологических, печеночных, эндокринных заболеваний.

Дизайн исследования. Все пациенты в начале исследования были стратифицированы на 2 группы, с генотипом АА и АG. Исследование состояло из 2 периодов: 2-х недельного вводного периода, когда всем пациентам назначали низкую дозу (125 мкг) флютиказона пропионат 1 раз в сутки; 24-х недельного периода лечения, когда пациенты принимали флютиказона пропионат 1 раз в сутки или монтелукаст 1 таб (10 мг) в день в зависимости от рандомизационной субгруппы.

Клинико-анамнестические параметры оценивали на скрининге (-2 неделя), а уровень контроля (ACQ), качество жизни (AQLQ(S)) пациентов и спирометрические показатели оценивали трижды – в день рандомизации (День 0), на 12 и 24 неделю.

Спирометрические исследования проводились в соответствии с критериями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS 2005) 2005 года [14] с использованием нормальных величин NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) [6] на приборе Jaeger FlowScreen®V2.2.2 (серийный номер 38210212). Всем пациентам была проведена проба на обратимость с использованием 4 ингаляций салбутамола (400 мкг). Постбронходилатационная спирометрия проводилась через 15 минут от начала ингаляции салбутамола. Для оценки бронхиальной обструкции были использованы следующие спирометрические параметры: ОФВ_1 (до и после ингаляции салбутамола), ФЖЕЛ (до и после ингаляции салбутамола), $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ (до и после ингаляции салбутамола).

Уровень контроля астмы оценивали с помощью опросника по контролю симптомов бронхиальной астмы (ACQ – Asthma Control Questionnaire). Опросник «ACQ» состоит из 7 вопросов с градацией от 0 (отсутствие каких-либо симптомов или нормальная спирометрия)

до 6 (максимальная степень выраженности симптомов). Баллы суммируются, а затем сумма делится на число вопросов. Значение индекса 1,5 и более с 88% вероятностью свидетельствует о плохо контролируемой астме [8].

Качество жизни пациентов определяли с помощью опросника по качеству жизни при бронхиальной астме со стандартизованными видами деятельности (AQLQ(S) – The Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire). Опросник AQLQ(S) содержит 32 вопроса, которые составляют 4 домена (симптомы, ограничение активности, эмоциональная сфера, влияние окружающей среды). Каждый вопрос оценивается с помощью 7-бальной шкалы, где 1 балл указывает на самую тяжёлую степень нарушений, а 7 – полное отсутствие проблем. Баллы суммируются, а сумма делится на количество вопросов [18].

На использование опросников ACQ и AQLQ(S) в данном исследовании было получено разрешение Элизабет Джунипер (Elizabeth Juniper).

Критериями для атопического фенотипа были положительный аллергоанамнез и кожные аллерготесты с пыльцевыми или бытовыми аллергенами с размером папулы более 3 мм. Отсутствие данных критериев подтвердило неатопический вариант БА. Проведение кожных «прик» тестов проводилось с использованием микст аллергенов № 1 (берёза, ольха клейкая, лещина обыкновенная, дуб), № 2 (грязица сборная, тонконог луговой, пажитница многолетняя, кострица луговая, лисохвост луговой), № 3 (костёр прямой, пырей ползучий, рожь посевная, тимopheевка луговая), № 4 (полынь, амброзия, марь, подсолнух), № 5 (домашняя пыль, обогатённая клещами *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, *Acarus siro* и пером подушки) производства «Иммунолог», г. Винница.

Для анализа полиморфизма гена TLR-4 (Asp299Gly) был использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией. Выделение ДНК осуществлялось из цельной крови пациентов с БА и здоровых добровольцев с помощью набора «ДНК-экспресс кровь» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Постановка аллель-специфической ПЦР осуществлялась с помощью наборов «Мутация толл-подобного рецептора 4 Asp299Gly, rs4986790» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Детекция продуктов амплификации осуществлялась методом горизонтального электро-

фореза с помощью готового набора производства «Литех», РФ.

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «Minitab 16». При анализе проверки распределения на нормальность использовали тест Колмогорова-Смирнова, сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с использованием U-критерия Манна-Уитни и сравнение средних двух независимых выборок по критерию Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде средних значений и среднеквадратических отклонений для параметрических методов и медианы с 1 и 3 квартилем для непараметрических. При множественном сравнении показателей использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Бонферрони для параметрических методов и критерий Краскела-Уоллиса для непараметрических.

У всех пациентов получено добровольное письменное согласие на участие в научном исследовании, на которое есть разрешение комиссии по биоэтике ГУ «КГМУ имени С.И. Георгиевского».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для скрининга были отобраны пациенты, которые на предыдущем этапе работы были стратифицированы в кластер, состоящий из 184 пациентов. У больных с данным кластером была самая большая продолжительность заболевания и атопический статус астмы. По данным спирометрии, у пациентов наблюдается снижение ОФВ₁ менее 80% от должного и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70%, что соответствует параметрам фиксированной обструкции.

Следует заметить, что во время селекции были выбраны только те пациенты, которые в силу различных обстоятельств принимали низкие дозы ингаляционных кортикостероидов или модификаторы лейкотриенов, невзирая на плохой контроль астмы, и были согласны продолжить лечение в рамках нашего исследования. Целью же нашей работы было не достижение полного контроля астмы, а поиск генетических отличий в процессе различного контролирующего лечения. По результатам скрининга был отобран 21 пациент с генотипом AA и 18 с генотипом AG.

Клинико-анамнестические параметры у стратифицированных пациентов по исследуемому генотипу представлены в таблице 1.

Сравнение клинических параметров у пациентов, которые стратифицированы по Asp299Gly генотипу TLR-4 в период скрининга (-2 неделя), M±m

Параметры	AA генотип, n=21	AG генотип, n=18	P
Возраст (лет)	50,43±8,09	53,39±11,99	0,382
Пол (М/Ж)	6/15	6/12	0,748
ИМТ (кг/м ²)	26,60±3,49	26,56±3,03	0,971
Возраст начала БА (лет)	30,33±10,56	31,39±10,62	0,758
Продолжительность БА (лет)	20,10±10,57	22,00±14,40	0,646
Атопия (Да/Нет)	21/0	17/1	0,273

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; p – достоверность отличий группы AA от AG.

По результатам, представленным в таблице 1, достоверных отличий по возрасту, полу, ИМТ, началу и продолжительности заболевания и наличию атопического статуса у стратифицированных групп не было выявлено.

В течение 2-х недельного периода все скринированные пациенты принимали 125 мкг флютиказона пропионат в дозированном ингаляторе. По истечению этого периода каждая гене-

тическая группа была рандомизирована в 2 субгруппы. В группе с генотипом AA 10 пациентов в дальнейшем принимали монтелукаст (AA-М), 11 – флютиказона пропионат (AA-Ф). Группа с AG генотипом была рандомизирована по 9 человек в каждой субгруппе.

Спирометрические параметры, уровень контроля астмы и качество жизни рандомизированных пациентов представлены в таблицах 2, 3.

Спирометрические параметры рандомизированных пациентов (День 0)

Параметры	AA генотип, n=21		AG генотип, n=18		P
	AA-М, n=10	AA-Ф, n=11	AG-М, n=9	AG-Ф, n=9	
Pre FEV1%	82,22±7,74	78,18±9,73	82,66±7,72	77,81±4,90	0,389
Pre FVC %	86,83±7,88	87,25±8,43	89,18±7,05	90,34±6,65	0,717
Pre FEV1/FVC%	74,74±7,29	71,18±10,33	73,59±9,73	68,09±9,01	0,423
Post FEV1%	93,40±8,87	89,04±10,20	92,44±8,40	88,39±5,12	0,409
Post FVC %	90,21±7,63	89,85±6,96	93,52±6,34	94,24±4,07	0,333
Post FEV1/FVC%	81,6±7,37	78,46±9,39	78,94±6,81	73,80±7,52	0,214
ΔL FEV1	0,35±0,08	0,34±0,07	0,36±0,08	0,31±0,07	0,584
ΔL FEV1 %	13,56±1,21	14,06±2,54	13,02±0,84	13,60±1,29	0,595

На момент рандомизации (День 0) значения ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ (табл. 2) при множественном сравнении достоверно не отличались во всех субгруппах. Следует заметить, что у пациентов, которые были рандомизированы, пост-бронходилатационный прирост ОФВ₁ после был больше 12 % и 200 мл.

Средние значения уровня контроля астмы и качества жизни пациентов (табл. 3) рандомизированных субгрупп достоверно не отличались между собой. Значение индекса ACQ было

больше 1,5 во всех субгруппах, что свидетельствовало о плохо контролируемой астме. Индекс AQLQ(S) превышал 4-х бальную отметку, что указывало на среднюю степень нарушения качества жизни. Отсутствие отличий по клиническим и инструментальным параметрам в субгруппах на момент рандомизации подтвердило однородность исследуемых пациентов, что позволило в период лечения избежать неправомерных сравнений на 12 и 24 неделю.

Уровень контроля астмы и качество жизни рандомизированных пациентов (День 0)

Параметры	AA генотип, n=21		AG генотип, n=18		P
	AA-M, n=10	AA-Ф, n=11	AG-M, n=9	AG-Ф, n=9	
Уровень контроля астмы					
ACQ	2,59±0,99	2,36±0,82	1,86±0,61	1,94±0,86	0,197
Качество жизни					
(AQLQ(S)) «Общий»	4,25±0,47	4,29±0,38	4,31±0,43	4,00±0,42	0,402

Период лечения составил 24 недели, на протяжении которых пациенты в зависимости от рандомизированной субгруппы принимали флутиказона пропионат или монтелукаст. Сравнение эффективности между двумя контролирующими препаратами внутри каждого генотипа проводили на 12 и 24 недели с помощью определения спирометрических параметров, показателей уровня контроля астмы и качества жизни пациентов. Динамика спирометрических параметров в период лечения представлены на рисунках 1-3.

Динамика спирометрических параметров в период лечения представлены на рисунках 1-3.

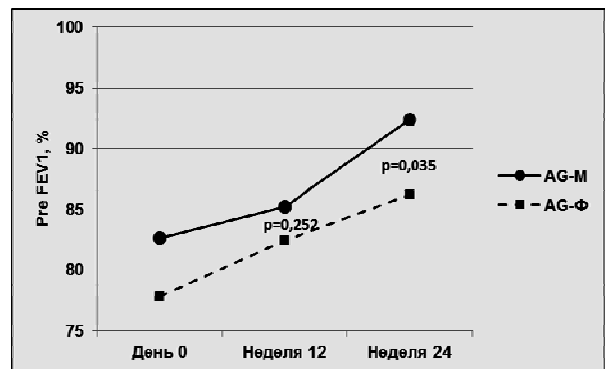
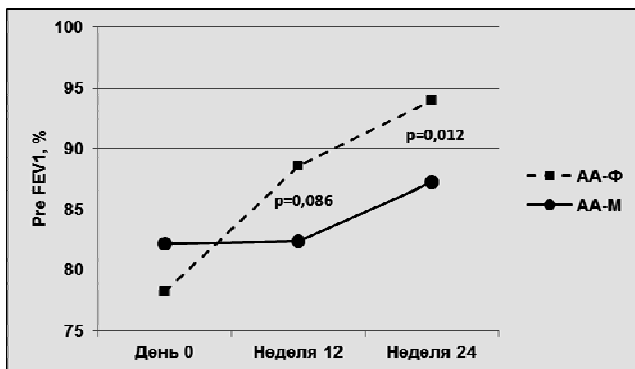


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ в период лечения

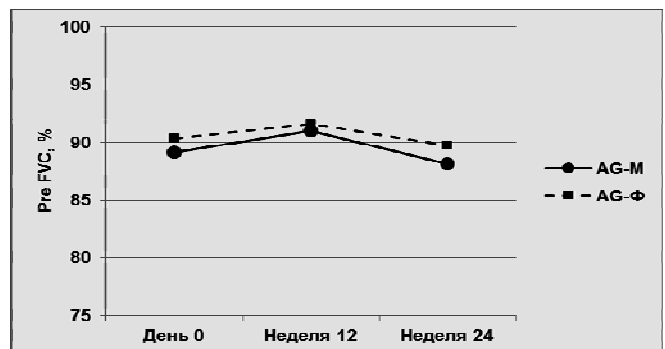
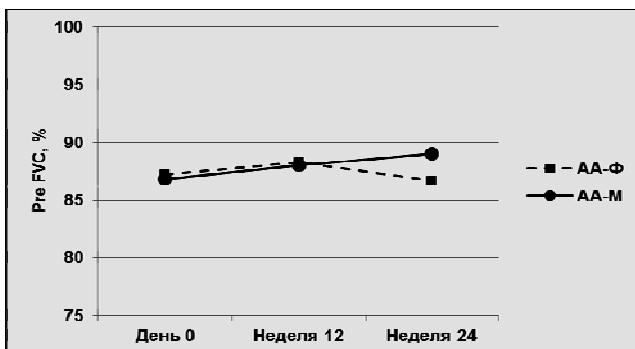


Рис. 2. Динамика PreФЖЕЛ в период лечения

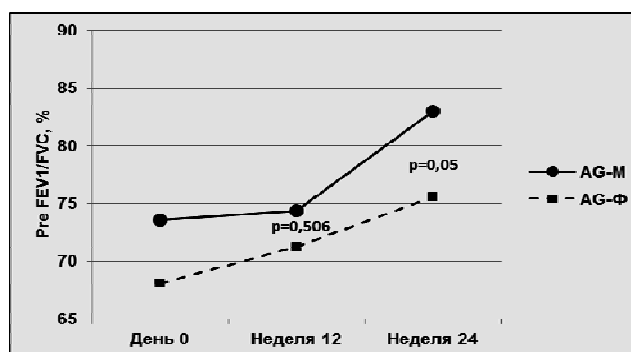
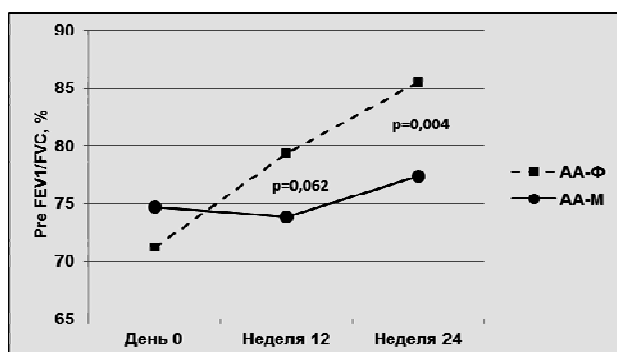


Рис. 3. Динамика PreОФВ₁/ФЖЕЛ в период лечения

Значение ОФВ₁ (рис. 1) при множественном сравнении у пациентов в подгруппе AA-M в момент рандомизации (День 0) и на 12 (82,40±8,17%), 24 неделю (87,25±5,57) достоверно не отличалось (p=0,231). У пациентов в подгруппе AA-Ф наблюдалась противоположная динамика – ОФВ₁ на 12 (88,58±6,01%) и 24 неделю (93,99±5,52%) был достоверно выше (p=0,001) периода рандомизации (День 0). На 12 неделю значение ОФВ₁ в подгруппе AA-M достоверно не отличалось (p=0,068) от AA-Ф. К концу периода лечения (24 неделя) было зафиксировано достоверное возрастание (p=0,012) ОФВ₁ в AA-Ф по сравнению с AA-M. Для подгруппы AG-M (рис. 1) наблюдалось достоверное возрастание (p=0,009) уровня ОФВ₁ на 12 (85,24±5,52 %) и 24 неделю (92,41±5,48). Аналогичная динамика была зафиксирована и для AG-M подгруппы, значение ОФВ₁ на 12 (82,48±4,26%) и 24 неделю (86,24±5,82 %) было достоверно выше (p=0,006) периода рандомизации. На 12 неделю ОФВ₁ в подгруппе AG-M достоверно не отличался (p=0,252) от AG-Ф, хотя на 24 неделю ОВФ₁ был достоверно выше (p=0,035) в AG-M по сравнению с AG-Ф.

В период лечения динамика ФЖЕЛ (рис. 2) оказалась не достоверной для всех подгрупп. На 12 неделю среднее значение ФЖЕЛ составило 88,01±8,15 % для AA-M, 88,29±5,65% для AA-Ф, 91,01±5,90% для AG-M и 91,62±6,84 для AG-Ф. К концу периода лечения (24 неделя) были зафиксированы следующие значения ФЖЕЛ: AA-M – 89,01±5,94%; AA-Ф – 86,68±2,96; AG-M – 88,13±3,95%; AG-Ф – 89,73±4,59%.

Динамика индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ (рис. 3) оказалась аналогичной ОФВ₁. В подгруппе AA-M значение ОФВ₁/ФЖЕЛ на 12 (73,83±6,25%) и 24 (77,35±6,36%) неделю достоверно не отличалось (p=0,480), а в подгруппе AA-Ф наблюдалось достоверное увеличение (p=0,001) данного индекса на 12 (79,37±6,51%) и 24 (85,55±4,03%) неделю по сравнению с периодом рандомизации (День 0). На

12 неделю наблюдается тенденция (p=0,062) к увеличению индекса в подгруппе AA-Ф по сравнению с подгруппой AA-M. К 24 неделе индекс ОФВ₁/ФЖЕЛ был достоверно выше (p=0,004) у пациентов с AA-Ф подгруппой по сравнению с AA-M. Для подгруппы AG-Ф достоверного увеличения индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ на 12 (71,27±10,08%) и 24 (75,59±7,43%) неделю не наблюдалось (p=0,221), а для AG-M зафиксирована тенденция (p=0,061) к увеличению этого показателя на 12 (74,37±9,19%) и 24 (82,97±7,24%) неделю. К окончанию периода лечения (24 неделя) значения индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ были достоверно выше (p=0,05) в подгруппе AG-M по сравнению с AG-Ф.

Динамика баллов ACQ и AQLQ(S) в период лечения представлены на рисунках 4-5.

Средние значения индекса ACQ в подгруппе AA-M (рис. 4) в период лечения на 12 (2,53±0,95) и 24 (2,00±0,75) неделю при множественном сравнении достоверно не отличались (p=0,297) от момента рандомизации. У пациентов в подгруппе AA-Ф достоверное (p=0,001) снижение индекса ACQ наблюдалось на 12 (1,83±0,58) и 24 (0,93±0,27) неделю. На 12 неделю лечения среднее значение ACQ в подгруппе AA-M достоверно не отличалось (p=0,065) от AA-Ф, а на 24 было зафиксировано достоверное снижение (p=0,001) индекса в подгруппе AA-Ф по сравнению с AA-M. В период лечения у пациентов в подгруппе AG-M отмечалось достоверное снижение (p=0,005) индекса ACQ на 12 (1,35±0,47) и 24 (1,03±0,34) неделю, а для подгруппы AG-Ф достоверного снижения (0,419) этого показателя на 12 (1,76±0,71) и 24 (1,49±0,51) неделю не было установлено. При сравнении индекса ACQ в подгруппах AG-Ф и AG-M на 12 неделю достоверных отличий (p=0,170) не было обнаружено, но на 24 неделю значение индекса в AG-M было достоверно ниже (p=0,043) AG-Ф.

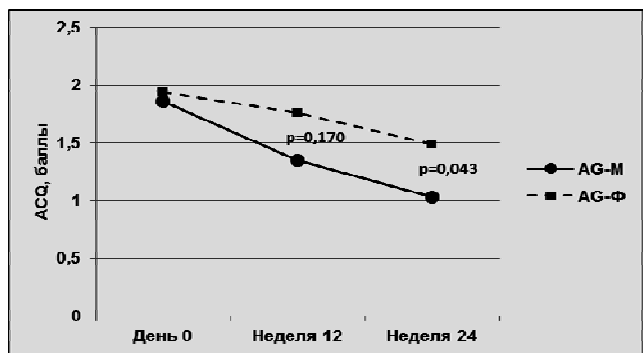
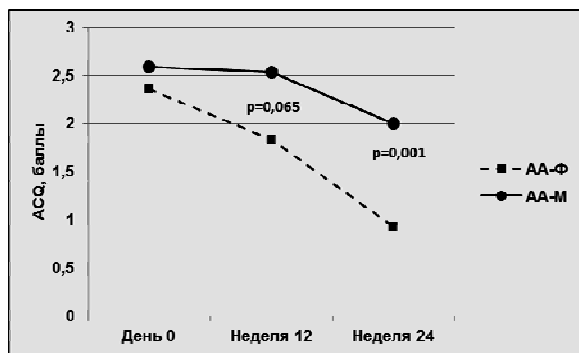


Рис. 4. Динамика ASQ в период лечения

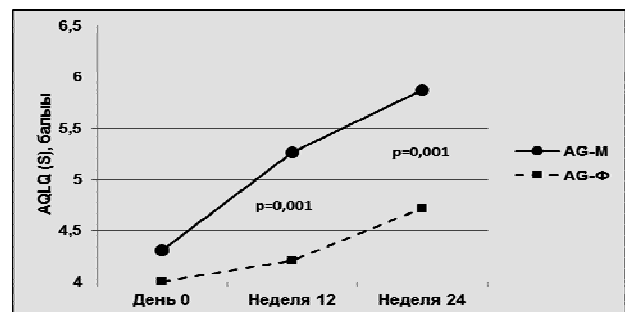
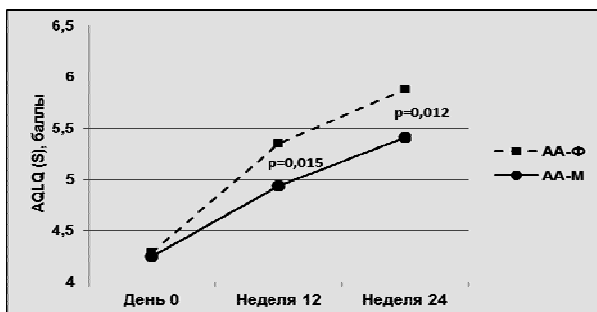


Рис. 5. Динамика AQLQ(S) в период лечения

Качество жизни пациентов в субгруппах AA-М и AA-Ф (рис. 5) достоверно улучшалось ($p=0,001$) в процессе лечения на 12 (AA-М – $4,94 \pm 0,33$; AA-Ф – $5,35 \pm 0,37$) и 24 (AA-М – $5,41 \pm 0,43$; AA-Ф – $5,88 \pm 0,31$) неделю. Однако на 12 ($p=0,015$) и 24 ($p=0,012$) неделю среднее значение индекса AQLQ(S) было достоверно больше для пациентов субгруппы AA-Ф. Аналогичная динамика была установлена для субгрупп AG-М (12 неделя – $5,26 \pm 0,31$; 24 неделя – $5,87 \pm 0,29$, $p=0,001$) и AG-Ф (12 неделя – $4,21 \pm 0,39$; 24 неделя – $4,72 \pm 0,35$, $p=0,001$). У пациентов субгруппы AG-М по сравнению с AG-Ф наблюдалось достоверно увеличение индекса на 12 ($p=0,001$) и 24 ($p=0,001$) неделю лечения.

Следует заметить, что клиническая эффективность флутиказона пропионат была достаточно высокой в группах с различными генотипами. Однако, как видно из результатов нашего исследования, концептуальное предположение о различной клинической эффективности ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов в зависимости от генотипа изучаемого полиморфного участка TLR-4 полностью подтвердилось. Так, к концу периода лечения (24 неделя) у пациентов с AA генотипом клиническая эффективность флутиказона про-

пионат была значительно выше монтелукаста, что подтвердилось достоверным увеличением $ОФВ_1$ и улучшением индексов уровня контроля астмы и качества жизни пациентов. У пациентов с AG генотипом были получены диаметрально противоположные результаты, клиническая эффективность монтелукаста превосходила флутиказон пропионат.

В многоцентровом рандомизированном исследовании по изучению сравнительной эффективности монтелукаста и флутиказона пропионат у взрослых пациентов с лёгкой персистирующей астмой было показано, что у пациентов, которые принимали флутиказона пропионат, наблюдалось достоверное уменьшение свободных от астмы дней на 6,44 % и увеличение $ОФВ_1$, по сравнению с группой монтелукаста. Хотя приём обоих препаратов в одинаковой мере улучшал контроль над симптомами, качество жизни пациентов и уменьшал количество эозинофилов в периферической крови [13].

В обзоре, основанном на результатах 16 рандомизированных исследований по изучению сравнительной эффективности ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов у детей с лёгкой персистирующей астмой, было заключено, что приём модификаторов

лейкотриенов может иметь преимущества в контроле астматических симптомов и служить альтернативой у детей, неспособных правильно использовать ИГКС или страдающих от плохого роста. Наоборот, снижение лёгочных функций и / или увеличение маркеров аллергического воспаления требуют назначения ИГКС [12].

Очевидно, что полученные результаты свидетельствуют об особом патофизиологическом эндотипе астмы у пациентов с АГ генотипом, который реализуется повышенной активностью лейкотриенов, хотя пациенты с аспириновой астмой были исключены из данного исследования. Возможно, приём монтелукаста у данной категории пациентов в краткосрочном периоде более быстро нивелирует хроническое воспаление. Кроме того, практически все пациенты имели атопическую БА, риск развития (ОШ = 1,742, $p = 0,010$) которой, как показали наши предыдущие исследования, связан с АГ генотипом.

Аналогичные данные были получены в популяции Польши, где риск развития атопической

БА был достоверно выше у лиц с генотипом АГ по сравнению с АА (ОШ = 2,33; 95% ДИ = 1,033–5,261; $p < 0,05$) [15].

Интерпретация результатов данного исследования основана на данных небольшого количества пациентов, что требует дальнейшего изучения данной проблемы с вовлечением большого количества пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность ингаляционных кортикостероидов и модификаторов лейкотриенов при бронхиальной астме зависит от полиморфизма Asp299Gly-TLR-4 в популяции АР Крым.

2. Приём флутиказона пропионат у пациентов с АА генотипом TLR-4 на протяжении 24 недель является более эффективным, чем монтелукаст, что подтверждается достоверным увеличением ОФВ1 и улучшением индексов уровня контроля астмы и качества жизни пациентов. У пациентов с АГ генотипом клиническая эффективность монтелукаста превосходит флутиказона пропионат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крючко Т.А. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей / Т.А. Крючко, Ю.А. Вовк, О.Я. Ткаченко // Здоровье Ребенка. – 2012. – Т. 5, №40. – С. 58–62.
2. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю Пульмонологія: наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.
3. Chen S. Association between the TLR4 +896A>G (Asp299Gly) Polymorphism and Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Chen // J. Asthma. – 2012. – Vol. 49, N 10. – P. 999–1003.
4. Epithelial expression of tlr4 is modulated in copd and by steroids, salmeterol and cigarette smoke / R.E. MacRedmond, C.M. Greene, D.R. Dorscheid [et al.] // Resp. Rresearch. – 2007. – Vol. 8, N 1. – P. 84.
5. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood / J.C. Celedón, D.K. Milton, C. D. Ramsey [et al.] // J. Allergy Clin. Immunology. – 2007. – Vol. 120, N 1. – P. 144–149.
6. Hankinson I.L. Spirometric reference values from a sample of the general us population / J.L. Hankinson, J.R. Odencrantz, K.B. Fedan // Am. J. Resp. Critical Care Medicine. – 1999. – Vol. 159, N 1. – P. 179–187.
7. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program / W.C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181, N 4. – P. 315–323.
8. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the asthma control questionnaire / E.F. Juniper, J. Bousquet, L. Abetz [et al.] // Resp. Med. – 2006. – Vol. 100, N 4. – P. 616–621.
9. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the Th2 hypothesis / Y.-M. Kim, Y.-S. Kim, S.G. Jeon, Y.-K. Kim // Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2013. – Vol. 5, N 4. – P. 189–196.
10. Lipopolysaccharide-induced immune responses in relation to the TLR4 (Asp299Gly) gene polymorphism / A. Lundberg, L.A. Wikberg, J. Ilonen [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2008. – Vol. 15, N 12. – P. 1878–1883.
11. Mechanism of leukotriene antagonist to attenuate in vitro lipid a induced acute lung injury (ali) / Y.T. Chang, C. C. Tseng, M. C. Lin [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. A2906.
12. Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma / A. Scaparrotta, S. Di Pillo, M. Attanasi [et al.] // Multidiscip Resp. Med. – 2012. – Vol. 7, N 1. – P. 13.
13. Oral montelukast sodium versus inhaled fluticasone propionate in adults with mild persistent asthma / J. Bousquet, J. Menten, C. A. Tozzi, P. G. Polos // J. Applied Res. Clinical Experimental Therapeutics. – 2005. – Vol. 5, N 3. – P. 402.
14. Stantardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // Eur. Resp. J. – 2005. – Vol. 26, N 2. – P. 319–38.
15. The effect of CD14 and TLR4 gene polymorphisms on the occurrence of atopic and non-atopic asthma / T. Zaborowski, K. Wojas-Krawczyk, P. Krawczyk [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2011. – Vol. 20, N 4. – P. 413–421.
16. The toll-like receptor 4 polymorphism asp299gly but not thr399ile influences tlr4 signaling and function / H. Long, B.P. O’Connor, R.L. Zemans [et al.] // PloS one. – 2014. – Vol. 9, No. 4. – P. e93550.

17. Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics / I.A. Yang, S.J. Barton, S. Rorke [et al.] // *Genes Immun.* – 2004. – Vol. 5, N.1. – P. 41–45.

18. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire / E.F. Juniper, A.S. Buist, F.M. Cox // *CHEST J.* - 1999. - Vol. 115, N 5. - P. 1265-1270.

REFERENCES

1. Kryuchko TA, Vovk YuA, Tkachenko OYa. [The role of genetic factors in the development of tyazhelyy atopicheskoy bronhialnoy asthma in children]. *Zhurnal "Zdorov'e Rebenka"*. 2012;5(40):58–62. Russian.

2. [MOH Ukraine of 19.03.2007 № 128. "On approval of clinical protocols of medical care in the specialty" *Pulmonology*"]. K. 2007;146. Ukrainian.

3. Chen S. Association between the TLR4 +896A>G (Asp299Gly) Polymorphism and Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Asthma*. 2012;49(10):999–1003.

4. MacRedmond RE, Greene CM, Dorscheid DR. Epithelial expression of tlr4 is modulated in copd and by steroids, salmeterol and cigarette smoke. *Respiratory research*. 2007;8(1):84.

5. Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(1):144-49.

6. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general us population. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(1):179–87.

7. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(4):315–23.

8. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the asthma control questionnaire. *Respiratory medicine*. 2006;100(4):616–21.

9. Kim Y-M, Kim Y-S, Jeon SG, Kim Y-K. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the Th2 hypothesis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2013;5(4):189-96.

10. Lundberg A, Wikberg LA, Ilonen J. Lipopoly-saccharide-induced immune responses in relation to the TLR4 (Asp299Gly) gene polymorphism. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(12):1878–83.

11. Chang YT, Tseng CC, Lin MC. Mechanism of leukotriene antagonist to attenuate in vitro lipid a induced acute lung injury (ali). *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A2906.

12. Scaparrotta A, Di Pillo S, Attanasi M. Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):13.

13. Bousquet J, Menten J, Tozzi CA, Polos PG. Oral montelukast sodium versus inhaled fluticasone propionate in adults with mild persistent asthma. *Journal of applied research in clinical and experimental therapeutics*. 2005;5(3):402.

14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V. Standardisation of spirometry. *Eur respir J*. 2005;26(2):319–38.

15. Zaborowski T, Wojas-Krawczyk K, Krawczyk P. The effect of CD14 and TLR4 gene polymorphisms on the occurrence of atopic and non-atopic asthma. *Adv Clin Exp Med*. 2011;20(4): 413-21.

16. Long H, O'Connor BP, Zemans RL. The toll-like receptor 4 polymorphism asp299gly but not thr399ile influences tlr4 signaling and function. *PLoS one*. 2014;9(4):93550.

17. Yang IA, Barton SJ, Rorke S. Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics. *Genes Immun* 2004;5(1):41–45.

18. Juniper EF, Buist AS, Cox FM. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire. *CHEST Journal*. 1999;115(5):1265–70.

Стаття надійшла до редакції
08.07.2015

