

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ-КЛАСТЕРОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

© 2019 г. Л. Ш. Дудченко

E-mail: [vistur@mail.ru](mailto:vistur@mail.ru)

ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова» МЗ Республики Крым, Ялта, Россия

Поступила: 10.07.2019. Принята: 14.08.2019

Цель: с помощью кластерного анализа выделить фенотипы бронхиальной астмы при поступлении пациентов на санаторно-курортный этап медицинской реабилитации и проанализировать их патогенетические особенности. Под наблюдением было 518 больных БА, поступивших на реабилитацию. Комплекс обследования включал клиническое, функциональное, лабораторное исследование. Изучались иммунологические показатели: IgE, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, EGF, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Статистическая обработка материала с помощью программного продукта SPSS25. На основании результатов первичного обследования пациентов с БА применен кластерный анализ и разработана модель из трех кластеров. Определены диагностические параметры для отнесения пациентов к кластерам и описаны особенности иммунологического обследования. Выделение однородных групп на этапе реабилитации имеет значение для разработки персонализированных программ реабилитации.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, фенотипы, кластерный анализ

DOI: 10.31857/S102872210007058-8

**Адрес:** 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина 10/3, ГБУЗРК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова», научно-исследовательский отдел пульмонологии, Дудченко Лейла Шамилевна.

Тел +73654328667, +79780071349 (моб.)

E-mail: [vistur@mail.ru](mailto:vistur@mail.ru)

**Авторы:**

Дудченко Л. Ш., к. м. н., заведующая научно-исследовательским отделом пульмонологии ГБУЗРК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова», Ялта, Россия.

Настоящий период научных исследований в отношении бронхиальной астмы (БА) связан с изучением фенотипов заболевания [1, 2]. Существуют различные подходы для определения фенотипов БА: клинический, биологический, иммунологический, статистический [2, 3, 4]. Используя возможности искусственного интеллекта с помощью кластерного анализа возможно выделить однородные группы пациентов по принципу наиболее тесного сходства внутри группы и существенных различий между ними. Такой метод является наиболее объективным и позволяет избежать многих субъективных ошибок при клиническом фенотипировании [5].

**Цель исследования:** с помощью кластерного анализа выделить фенотипы бронхиальной астмы при поступлении пациентов на санаторно-курортный этап медицинской реабилитации и проанализировать их патогенетические особенности.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 518 больных БА, поступивших на санаторно-курортную реабилитацию в отделении пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ им. И. М. Сеченова», г. Ялта. Комплекс обследования включал клиническое, лабораторное и функциональное обследование. Иммунологические показатели: IgE, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, EGF, TGF- $\beta$ , TNF определяли методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки материала использовался программный продукт SPSS25.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы 92 параметра обследования 518 больных БА поступивших на санаторно-курортную реабилитацию в специализирован-

ное пульмонологическое отделение на Южном берегу Крыма. В результате кластерного анализа выделены 3 фенотипа-кластера: А, В и С. Проведен анализ выделенных групп пациентов, определены отличительные характеристики для каждого.

Для кластера А, в который вошли 49,42% пациентов были характерны ежедневные приступы затрудненного дыхания, частые обострения, атопия в анамнезе, склонность к ожирению, умеренное снижение функции внешнего дыхания, фиксированная обструкция бронхов, снижение толерантности к физической нагрузке, высокая приверженность базисной терапии, которая состояла из ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) средними дозами, чаще в комбинации с бета-2-агонистами длительного действия. Характерна была средняя степень тяжести, неконтролируемое течение БА.

Для кластера В, в который вошло 28,76% пациентов, были характерны редкие маловыраженные симптомы БА, редкие непродолжительные обострения в анамнезе, поздний дебют заболевания, функция внешнего дыхания — сохранена, толерантность к физической нагрузке — сохранена, невысокая приверженность базисной терапии низкими и средними дозами ИГКС. Характерна легкая степень тяжести, контролируемая или частично контролируемая БА.

Для кластера С, в который вошло 21,81% пациентов, был характерен ранний дебют, частые и выраженные симптомы БА, частые и длительные обострения БА, функция внешнего дыхания резко снижена, фиксированная обструкция дыхательных путей, толерантность к физической нагрузке резко снижена, сатурация кислорода снижена, низкая приверженность базисной терапии, которая состояла из ИГКС высокими дозами в сочетании с бронхолитиками длительного действия. Характерна тяжелая и средняя степень тяжести, неконтролируемое течение БА.

Результаты иммунологического исследования выявили, что самый низкий показатель ИЛ-4 был в кластере А ( $2,43 \pm 1,47$  пг/мл) и наиболее высокий в кластере С ( $4,95 \pm 3,14$  пг/мл). Так как ИЛ-4 является основным медиатором для Th2 типа иммунного ответа с формированием соответствующего эндотипа БА, следует предположить, что в кластер С вошли пациенты с преобладанием Th2-эндотипа БА. Самый высокий уровень IgE у пациентов этого же кластера ( $786,51 \pm 1484$  МЕ/мл), что подтверждало отношение пациентов с аллергической БА к кластеру С. Антагонистом Th2-пути и антаго-

нистом ИЛ-4 является IFN- $\gamma$ , он и предопределяет развитие патогенетических механизмов по альтернативному пути, T2-low, или Th1-пути, являясь ключевым цитокином Th1 иммунного ответа. Данный цитокин способствует переключению иммунного ответа с Th2 на Th1 механизм, тем самым уменьшая проявления атопии. Повышенная экспрессия IFN- $\gamma$  на слизистой респираторного тракта коррелирует с бронхиальной гиперреактивностью и тяжелым течением БА. Высокие значения IFN- $\gamma$  свидетельствовали об антигенной нагрузке на организм и определяли выраженность и активность инфекционного процесса. Уровень IFN- $\gamma$  был значительно повышен у всех пациентов, максимальные значения у пациентов кластера С ( $22,57 \pm 16,07$  пг/мл).

Аналогичную, но второстепенную роль играют такие цитокины, как TNF, TGF- $\beta$  и IFN- $\alpha$ . IFN- $\alpha$  имел низкий уровень во всех фенотипах-кластерах, самый низкий у пациентов кластера С ( $1,87 \pm 0,73$  пг/мл), что могло свидетельствовать о низкой активности противовирусной защиты и возможной хронизации внутриклеточных инфекций у данной категории больных. Проведенный корреляционный анализ выявил достоверную обратную связь средней силы между IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,008$ ). С повышением IFN- $\gamma$  понижается IFN- $\alpha$ . TNF был снижен у пациентов всех трех кластеров.

Определение цитокинов TGF- $\beta$  и EGF у больных с БА имело важное значение для оценки состояния пациентов, так как данные цитокины являются основными профибротическими факторами и оказывают определяющее влияние на формирование необратимых изменений у больных БА с длительным стажем болезни в виде ремоделирования дыхательных путей и необратимой обструкции. Уровень TGF- $\beta$  был повышенным у пациентов всех трех кластеров, но наибольшим у пациентов кластера А, что соответствовало самому большому возрасту в этой группе  $56,66 \pm 9,62$  лет и выраженному снижению показателей функции дыхания ОФВ1  $62,41 \pm 21,74\%$  и ОФВ1/ФЖЕЛ  $0,68 \pm 0,11$ , подтверждающему произошедшие процессы ремоделирования в дыхательных путях. Не меньшую значимость в ремоделировании дыхательных путей имеет и EGF. Значительно повышенный уровень EGF был выявлен у всех пациентов с БА при поступлении, но максимальный у пациентов кластера А —  $624,63 \pm 337,57$  пг/мл.

Выделение фенотипов-кластеров на этапе реабилитации имело значение для определения реабилитационного потенциала больных БА

и выработки в дальнейшем персонализированных программ реабилитации.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2017. <http://www.ginasthma.org> Accessed December, 2018.
2. Ненашева Н. М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Nenasheva N. M. Bronhial'naja astma. Sovremennyj vzgljad na problemu. M.: GJeOTAR-Media; 2018. (InRuss.)]
3. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*. 2012; 18: 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678
4. Moore W. C., Meyers D. A., Wenzel S. E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(4): 315–323. DOI: 10.1164/rccm.200906–0896OC.
5. Haldar P., Pavord I. D., Shaw D. E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 218–224. DOI:10.1164/rccm.200711–1754OC.

### PATHOGENETIC FEATURES OF PHENOTYPES CLUSTERS OF BRONCHIAL ASTHMA AT THE REHABILITATION STAGE

© 2019 L. Sh. Dudchenko

*E-mail: vistur@mail.ru*

*State Budgetary Institution of Public Health of the Republic of Crimea «Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named by I. M. Sechenov», Yalta city, Republic of Crimea, Russia*

**Received:** 10.07.2019. **Accepted:** 14.08.2019

Aims: to identify phenotypes of the bronchial asthma (BA) upon admission of patients for the sanatorium medical rehabilitation (SMR) using cluster analysis and to analyse their pathogenetic features. The research include 518 patients with BA who passed SMR. Survey conducted: clinical, functional, laboratory. Immunological indicators were studied: IGE, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, EGF, TGF- $\beta$ , TNF. Statistical processing of material in the SPSS25 program. On the basis of results of inspection of patients with cluster analysis is BA applied and 3 clusters are selected. Diagnostic parameters for reference of patients to clusters are determined and features of immunological inspection are described. Selection of homogeneous groups at a stage of rehabilitation matters for development of the personalized programs of rehabilitation.

*Key words:* bronchial asthma, phenotypes, cluster analysis

#### Author:

**Dudchenko L. Sh.**, PhD (Medicine), State Budgetary Institution of Public Health of the Republic of Crimea «Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named by I. M. Sechenov», Yalta city, Republic of Crimea, Russia.

Yalta city, Republic of Crimea, Mukhina street 10/3, State Budgetary Institution of Public Health of the Republic of Crimea «Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named by I. M. Sechenov».

**E-mail:** vistur@mail.ru