

УДК 616.248:615.843:575.2]517(001.891.573)

DOI: 10.12737/article_5b188e929239f4.95375481

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАСПОЗНАВАНИЯ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА КУРОРТНОМ ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**Л.Ш.Дудченко, В.М.Савченко**

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым
«Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения,
медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова»,
298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – разработать математическую модель распознавания фенотипов бронхиальной астмы (БА) на курортном этапе медицинской реабилитации. Материалы и методы: 300 больных БА, поступивших на климатический курорт для медицинской реабилитации; значения 64 показателей исследования, описывающих особенности возникновения и развития болезни, текущее клинико-функциональное состояние больных; дискриминантный анализ для построения математической модели. Результаты исследования: дискриминантным анализом сформировано 7 статистически значимых линейных дискриминантных функций для распознавания фенотипов БА; в их состав вошли 23 показателя исследования: пол, контроль БА, количество неаллергических сопутствующих болезней, частота кашля в сутки, характер мокроты, выраженность приступов удушья, использование бронхолитиков для купирования приступов удушья, количество сухих хрипов в легких, выраженность отеков, систолическое и диастолическое артериальное давление, одышка, затрудненное дыхание, реакция на изменение погоды, аллергические реакции, наличие признаков интоксикации и особенности лечения последнего обострения в анамнезе, доза ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов, наличие эмфиземы и фиброза в легких при рентгенологическом исследовании, выраженность электрографических изменений, МОС 25-75%, 6-ти минутный шаговый тест. Заключение: процедура распознавания 7-ми фенотипов БА на курортном этапе медицинской реабилитации может быть осуществлена путем использования математической модели, состоящей из 7-ми линейных дискриминантных функций и включающей 23 показателя исследования; точность распознавания предложенных фенотипов БА разработанной математической моделью в целом составляет 89,0%.

Ключевые слова: бронхиальная астма, патогенетические варианты, фенотипы, курорт, медицинская реабилитация, математическая модель, дискриминантный анализ.

SUMMARY**MATHEMATICAL MODEL OF SELECTION OF PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA AT****THE RESORT STAGE OF MEDICAL REHABILITATION****L.Sh.Dudchenko, V.M.Savchenko**

*I.M. Sechenov Academician Research Institute of
Physical Methods of Treatment, Medical Climatology
and Rehabilitation, 10/3 Muchin Str., Yalta, 298603,
Republic of Crimea, Russian Federation*

The aim of the research is to develop a mathematical model of selection of phenotypes of bronchial asthma (BA) at a resort stage of medical rehabilitation. Materials and methods: 300 patients with BA who arrived at the climatic resort for medical rehabilitation; values of 64 indices of the research describing features of emergence and a course of a disease; the current clinic-functional state of patients; the discriminant analysis for the creation of a mathematical model. Results of the research: by the discriminant analysis there were created 7 statistically significant linear discriminant functions for the discernment of BA phenotypes; 23 indices of the research were under study: gender, asthma control, quantity of not allergic associated diseases, coughing during the day, character of the sputum, expressiveness of symptoms of asthma, use of rescue medication, the number of dry rattles in lungs, severity of hypostases, systolic and diastolic arterial blood pressure, shortness of breath, wheezing, reaction to the change of weather, allergic reactions, existence of symptoms of intoxication and feature of treatment of the last exacerbation, a dose of inhaled glucocorticosteroids, presence of emphysema and fibrosis in lungs at the X-ray examination, expressiveness of electrographic changes, FEF25-75%, 6-minute walk test. Conclusion: the procedure of the selection of 7 BA phenotypes at the resort stage of medical rehabilitation can be carried out by the use of the mathematical model consisting of 7 linear discriminant functions including 23 indices; the accuracy of the selection of the offered BA phenotypes of the developed mathematical model in general is 89.0%.

Key words: asthma, pathogenetic options, phenotypes, resort, medical rehabilitation, mathematical model, discriminant analysis.

В последние годы в медицине наметилась тенденция к персонализации подходов в лечении, в т.ч. на этапе медицинской реабилитации. В этом ключе стали вновь выделять различные варианты течения болезни, включая бронхиальную астму (БА). Такой подход был

предложен в 80-х годах прошлого столетия ленинградской школой пульмонологов под руководством Г.Б. Федосеева, когда были выделены 10 клинико-патогенетических вариантов течения БА [3]. В современной интерпретации речь идет о фенотипах БА. В одном из последних пересмотров международного согласительного документа по диагностике и лечению БА (GINA, 2014) впервые предлагается выделять фенотипы БА: аллергический, неаллергический, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей и БА у больных с ожирением [7]. В дополнение к указанным предложены и другие фенотипы БА, диагностируемые на разных этапах оказания медицинской помощи больным БА [2, 5, 6, 8–10]. Нами также выделены 7 фенотипов БА путем классификации кластерным анализом патологических проявлений таких больных на курортном этапе медицинской реабилитации.

Цель исследования – разработать математическую модель распознавания фенотипов БА на курортном этапе медицинской реабилитации.

Материалы и методы исследования

Обследовано 300 больных БА, поступивших на Южный берег Крыма (г. Ялта) для медицинской реабилитации за период 2007-2015 гг. Мужчин было 95 (31,67%), женщин 205 (68,33%). Средний возраст больных составил $51,97 \pm 12,11$ лет. Легкая степень тяжести БА диагностирована у 55 (18,33%), умеренная – у 205 (68,33%) и тяжелая – у 27 (9%) больных, интермиттирующая БА – у 13 (4,33%) человек. Контролируемое течение заболевания определено у 42 (14%), частично контролируемое – у 60 (20%) и неконтролируемое – у 198 (66%) больных.

Всем пациентам проведено комплексное обследование, включающее клиническое исследование, сбор анамнестических данных, выявление триггерных факторов, тесты контроля БА (Asthma Control Test – ACT, Asthma Control Questionnaire – ACQ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением показателей петли «поток-объем», определение обратимости бронхиальной обструкции и сатурации крови кислородом методом пульсоксиметрии (SpO_2), общий анализ крови, цитологический анализ мокроты, определение уровня двигательных возможностей по 6-минутному шаговому тесту (6МШТ) с использованием шкалы Борга. Оценка качества жизни проводилась по опросникам Asthma Questionnaire Life Quality (AQLQ) и «Краткого опросника оценки статуса здоровья» SF-36 [1, 11].

Распознавание заданных классов объектов осуществлено дискриминантным анализом, который позволяет на основании набора переменных правильно отнести взятое наугад наблюдение (объект распознавания) с установленными заранее группами объектов. Нахождение такого решающего правила являлось процедурой построения линейной дискриминантной функции (ЛДФ) для каждой распознаваемой группы объектов. Статистическими характеристиками сфор-

мированных дискриминантных моделей были общий коэффициент Wilks-лямбда (λ), частный коэффициент Wilks-лямбда ($P\lambda$), толерантность (Т), коэффициент Фишера (F) и уровень значимости (p). Общую способность ЛДФ различать необходимые классы объектов устанавливали по величине обобщенного коэффициента Wilks-лямбда (λ), при этом, чем меньше значение λ , тем выше эта способность. Обработка данных исследования выполнялась с помощью программного продукта STATISTICA for WINDOWS 6.0 (StatSoft, США) [4].

Результаты исследования и их обсуждение

С помощью кластерного анализа на основе массива данных патологических проявлений 300 больных БА, поступивших на климатический курорт для медицинской реабилитации, нами была создана структура из 7 кластеров, которые обозначены как фенотипы БА на курорте. Сформированные фенотипы были названы следующим образом:

1-й фенотип – БА у женщин с сопутствующими заболеваниями органов кровообращения и эндокринной системы (сахарный диабет), частыми и продолжительными обострениями, незначительно сниженной ФВД;

2-й фенотип – БА у женщин молодого возраста с ранним дебютом и тяжелым, неконтролируемым течением заболевания, выраженными клиническими проявлениями, значительным ограничением физической активности, лейкоцитарно-эозинофильным паттерном воспаления, значительным снижением ФВД и обратной обструкцией бронхов;

3-й фенотип – БА преимущественно у мужчин среднего возраста со стажем курения, неконтролируемым течением заболевания, частыми обострениями, выраженными клиническими проявлениями, эозинофильным паттерном воспаления, значительным снижением ФВД на фоне фиксированной обструкции;

4-й фенотип – БА преимущественно у женщин без стажа курения с полным или частичным контролем течения заболевания, отсутствием или незначительными клиническими проявлениями, сохраненными ФВД и двигательной активностью;

5-й фенотип – БА преимущественно у женщин старшего возраста (после 55 лет) с поздним дебютом заболевания, метаболическим синдромом, частыми и длительными обострениями заболевания, эозинофильным паттерном воспаления и сохранной ФВД;

6-й фенотип – БА у мужчин и женщин с возможным стажем курения, нечастыми и недлительными обострениями заболевания, незначительно сниженной ФВД на фоне фиксированной обструкции и малогранулоцитарным характером воспаления;

7-й фенотип – БА у женщин и мужчин старшего возраста (после 55 лет) с ранним дебютом и длительным стажем болезни, метаболическим синдромом с ожирением, умеренно сниженной ФВД на фоне фиксированной обструкции и коморбидной патологией в виде ишемической болезни сердца и/или сахарного диабета.

Диагностику сформированных фенотипов БА осуществляли с помощью разработанного клинического алгоритма, учитывающего различия между фенотипами значения показателей исследования. Для автоматического распознавания указанных фенотипов решено разработать математическую модель на основе дискриминантного анализа. В нашем случае подлежало распознать 7 фенотипов БА. Обучающей выборкой послужили данные (значения 64 показателей исследования) 300 больных, которые были соотнесены к какому-либо из 7-ми сформированных фенотипов БА. Создание статистически значимой дискриминантной модели по распознаванию указанных фенотипов

БА осуществлено методом пошагового включения переменных в ЛДФ (forward stepwise). В итоге такую модель (7 ЛДФ-й) сложили 23 показателя исследования. Общие статистические характеристики (коэффициент Wilks-лямбда – 0.0136, коэффициент Фишера – 12.077, $p < 0.0001$) указывали на хорошую общую распознавательную способность разработанной математической модели.

Содержание полученных ЛДФ-й для распознавания 7-ми фенотипов БА представлено в таблице 1, а клиническое описание значений показателей исследования, вошедших в эти математические уравнения – в таблице 2.

Таблица 1

Содержание ЛДФ-й для распознавания 7-ми фенотипов БА на курортном этапе медицинской реабилитации

Показатели исследования	Номер фенотипа БА						
	1	2	3	4	5	6	7
Константа	-103.550	-105.593	-109.258	-87.194	-104.886	-91.999	-116.921
Пол (код)	13.1246	12.1941	8.6367	11.0304	9.7777	8.0526	12.1799
Контроль БА	10.2994	9.8754	11.1772	6.0336	9.6350	11.1025	8.9815
Количество неаллергических сопутствующих болезней	0.3109	-0.2620	-0.0886	-0.0571	-0.0451	-0.1886	0.8488
Кашель, частота	1.3134	2.1272	2.6660	0.8507	1.8583	1.1095	1.1466
Мокрота, характер	1.5856	1.5930	2.9499	1.0469	3.2168	2.0632	2.9766
Приступы удушья, выраженность	2.1538	2.5751	1.6844	0.6258	1.3872	2.2273	1.8756
Использование БЛ для неотложной помощи	-2.0607	-0.6109	-0.8843	-1.4864	-1.4378	-2.1250	-1.5021
Сухие хрипы, количество	-0.6055	1.1113	0.8205	-1.1401	-0.0186	-0.3340	-1.0194
Отеки, выраженность	-5.2680	-4.5947	-5.0050	-5.1895	-3.4667	-4.3735	1.5495
АД систолическое	0.5450	0.5155	0.5080	0.5275	0.5855	0.5313	0.6960
АД диастолическое	0.3695	0.3703	0.4078	0.3593	0.3183	0.3536	0.1988
Одышка в анамнезе	3.6432	4.1673	4.1142	2.0753	2.6919	3.3741	5.2923
Затрудненное дыхание в анамнезе	-1.5577	-1.6502	-2.0721	-0.5076	-2.1708	-2.4588	-1.6205
Реакция на изменение погоды	4.2628	3.7773	4.0857	1.5416	2.5797	1.8387	3.3098
Доза ИГКС	-0.1452	0.5300	-0.2252	-0.6312	-1.0301	-0.7453	-0.2184
Аллергические реакции в анамнезе	1.7230	2.2291	1.4262	1.5618	1.0784	1.3640	1.4883
Наличие признаков интоксикации в анамнезе	3.8741	4.3033	3.0489	3.0580	2.9472	3.3871	3.9320
Особенности лечения последнего обострения	1.3167	1.1503	1.5561	1.0101	1.7187	1.5681	0.8588
Рентген легких: эмфизема	-0.0935	-0.4091	0.4529	0.6273	0.0712	1.0270	1.4441
Рентген легких: фиброз	2.4839	2.6039	3.0637	2.7787	3.8882	2.1125	4.5833
ЭКГ: выраженность изменений	-0.1358	0.1928	-0.5688	0.1805	-0.0095	-0.4323	0.1988
СОС ₂₅₋₇₅	0.0344	-0.0093	0.0099	0.1838	0.1652	0.0404	0.0050
6МШГ	0.0621	0.0561	0.0662	0.0592	0.0621	0.0595	0.0642

Примечание: здесь и в следующей таблице БЛ – бронхолитики, АД – артериальное давление, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероидные препараты, ЭКГ – электрокардиография, СОС – средняя объемная скорость выдоха.

Таблица 2

Клиническое описание значений показателей исследования, вошедших в математическую модель распознавания фенотипов БА на курортном этапе медицинской реабилитации

Показатели исследования	Кодировка и клиническое описание градаций показателей
Пол, код	Мужчина – 0, женщина – 1
Контроль БА, балл	Контролируемое течение – 1, частично контролируемое течение – 2, неконтролируемое течение – 3
Количество неаллергических сопутствующих болезней	Суммарное количество всех неаллергических сопутствующих болезней
Кашель: частота, балл	Нет – 0, единичные проявления, преимущественно утром – 1, редкие проявления в течение суток – 2, постоянный, но наиболее выражен утром – 3, постоянный в течение суток – 4
Мокрота: характер, балл	Нет – 0, слизистый – 1, слизисто-гнойный – 2, гнойный – 3, гнилостный – 4
Приступы удушья: выраженность, балл	Нет – 0, слабо выражены (легко купируется физическими процедурами или проходящее самостоятельно) – 1, умеренно выражены (купируется аэрозольными, порошковыми или таблетированными БЛ) – 2, значительно выражены (купируется внутривенными инъекциями БЛ) – 3, резко выражены (купируется в/в инъекциями БЛ и гормональных препаратов) – 4
Использование БЛ для неотложной помощи, балл	Нет – 0, монотерапия препаратом из одной группы БЛ в небольшой дозе (например, 1-4 вдоха сальбутамола) – 1, монотерапия препаратом из одной группы БЛ в большой дозе (например, 5 и больше вдохов сальбутамола) – 2, комбинированная терапия препаратами из двух групп БЛ в любых дозах – 3, комбинированная терапия препаратами из трех групп БЛ в любых дозах – 4
Сухие хрипы: количество, балл	Нет – 0, единичные – 1, небольшое количество, преимущественно одного тембра – 2, обильные, разного тембра – 3
Отеки: выраженность, балл	Нет – 0, пастозность – 1, выраженные – 2, анасарка – 3
АД систолическое, мм рт.ст.	Фактическое значение
АД диастолическое, мм рт.ст.	Фактическое значение
Одышка в анамнезе, балл	Нет – 0, непостоянная – 1, постоянная до 6 лет – 2, постоянная 6 и более лет – 3
Затрудненное дыхание в анамнезе, балл	Нет – 0, редко (только в периоды обострения заболевания) – 1, часто (в т.ч. вне обострения при контакте с раздражителями, изменении погоды) – 2, постоянно – 3
Реакция на изменение погоды, балл	Нет – 0, невыраженная (кашель) – 1, выраженная (кашель и затрудненное дыхание) – 2
Доза ИГКС, балл	Нет – 0, низкая (100-250 мкг по флютиказону) – 1, средняя (250-500 мкг) – 2, высокая (500 – 1000 мкг) – 3, очень высокая (больше 1000 мкг) – 4
Аллергические реакции в анамнезе, балл	Нет – 0, на 1 вид аллергии – 1, на 2 вида аллергии – 2, на 3 и больше видов аллергии – 3
Наличие признаков интоксикации в анамнезе, балл	Нет – 0, только в период обострения бронхолегочного заболевания – 1, отмечаются изредка и вне обострения заболевания – 2, имеются постоянно – 3
Особенности лечения последнего обострения, балл	Лечение не проводилось – 0, проводилось без применения лекарственных препаратов – 1, проводилось с применением БЛ – 2, проводилось с применением антибиотиков – 3, проводилось с применением БЛ и антибиотиков – 4, проводилось с применением гормональных препаратов – 5
Рентген легких: эмфизема, балл	Нет изменений – 0, незначительные: невыраженная локальная эмфизема и (или) легочные поля повышенной прозрачности – 1, умеренные: выраженная локальная эмфизема или невыраженная диффузная эмфизема – 2, значительные: выраженная диффузная эмфизема – 3
Рентген легких: фиброз, балл	Нет изменений – 0, незначительные: невыраженный перибронхиальный склероз и (или) локальный фиброз 1-2 сегментов – 1, умеренные: выраженный перибронхиальный или невыраженный диффузный фиброз или выраженный локальный фиброз (поражение не менее доли легкого) – 2, значительные: сочетание выраженного диффузного и выраженного локального фиброза – 3
ЭКГ: выраженность изменений, балл	Нет изменений – 0, преходящие и невыраженные нарушения ритма, проводимости, невыраженные изменения зубца Т – 1, предыдущие нарушения и/или выраженные изменения проводящей системы, любые органические изменения миокарда левого желудочка – 2, изменения миокарда правого желудочка, невыраженные признаки перегрузки правых отделов сердца – 3, четкие, выраженные признаки перегрузки правых отделов сердца – 4
СОС _{2.5-7.5} , % долж.	Фактическое значение
6МШТ, метры	Фактическое значение

На основе таблицы 1 были построены 7 математических уравнений – ЛДФ-й. Вычисление каждой ЛДФ проводилось по формуле, которая фактически являлась уравнением регрессии:

$$f_1 = a + b_1 \times c_1 + b_2 \times c_2 \dots b_n \times c_m$$

$$f_{..} = a + b_1 \times c_1 + b_2 \times c_2 \dots b_n \times c_m$$

$$f_7 = a + b_1 \times c_1 + b_2 \times c_2 \dots b_n \times c_m,$$

где $f_1 \dots f_7$ – значение ЛДФ-й для соответствующего фенотипа БА, a – константа, $b_1 \dots b_n$ – коэффициенты регрессии, $c_1 \dots c_m$ – переменные (значения показателей исследования).

Для каждого случая распознавания вычисления проводились сразу по всем 7-ми уравнениям. Полученные результаты сравнивались. Тот результат, для которого вычисленная величина была наибольшей, и

являлся установленным фенотипом БА.

Последующее построение классификационной матрицы для этой математической модели показало, что 1-й фенотип БА распознавался в 91.22%, 2-й фенотип – в 90.24%, 3-й фенотип – в 93.75%, 4-й фенотип – в 90.47%, 5-й фенотип – в 84.21%, 6-й фенотип – в 78.26% и 7-й фенотип – в 100.0% случаев. Хуже всего этой дискриминантной моделью распознавался 6-й фенотип БА. В целом уровень распознавания 7-ми фенотипов БА разработанной дискриминантной моделью составил 88.96% совпадений (табл. 3). Полученные данные позволяют рекомендовать разработанную математическую модель для распознавания фенотипов БА на курортном этапе медицинской реабилитации.

Таблица 3

Точность распознавания 7-ми фенотипов БА на курортном этапе медицинской реабилитации в обучающей выборке

Номер фенотипа	Предсказанные фенотипы БА (количество обследованных)							Совпадение (%)
	1	2	3	4	5	6	7	
1	52	1	1	1	0	2	0	91.22
2	2	37	1	0	0	1	0	90.24
3	0	3	45	0	0	0	0	93.75
4	1	0	0	38	1	2	0	90.47
5	2	0	0	3	32	1	0	84.21
6	4	1	2	1	2	36	0	78.26
7	0	0	0	0	0	0	18	100.0
Всего	61	42	49	43	35	42	18	88.96

Выводы

1. Процедура распознавания 7-ми фенотипов БА на курортном этапе медицинской реабилитации может быть осуществлена путем использования математической модели, состоящей из 7-ми ЛДФ-й и включающей 23 показателя исследования.

2. Точность распознавания разработанной математической моделью предложенных 7-ми фенотипов БА на курортном этапе медицинской реабилитации в целом составляет 89,0%, что позволяет рекомендовать ее для внедрения в работу учреждений медицинской реабилитации на курорте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загидулин Ш.З., Галимова Е.С., Суховская О.А., Ежова Г.Ю. Оценка качества жизни у пациентов с обострением бронхиальной астмы // Пульмонология. 2013. №1. С.49–53. doi: <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-49-53>.

2. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. 2014. №2. С.2–11.

3. Руководство по пульмонологии / под ред. Н.В.Путова, Г.Б.Федосеева: 2-е изд., перераб. и доп.: Л.: Медицина, 1984, 456 с.

4. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением па-

кета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 383 с.

5. Харевич О.Н., Лаптева И.М., Лаптева Е.А., Королева Е.Г. Клинические фенотипы тяжелой астмы (по результатам кластерного анализа) // Вестник СПбГУ. Сер. 11. 2015. Вып.2. С.28–39.

6. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // Allergy. 2012. Vol.67, №7. P.835–846. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x

7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2012. URL: <http://www.ginasthma.org>

8. Chung K.F., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-Treat Severe Asthma // European Respiratory Society Monograph. 2011. Vol.51. doi: 10.1183/1025448x.erm5110

9. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum // Respirology. 2006. Vol.11, №1. P.54–61.

10. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes // Clin. Exp. Allergy. 2012. Vol.42, №5. P.650–658. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x

11. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Second printing. Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.

REFERENCES

1. Zagidullin S.Z., Galimova E.S., Sukhovskaya O.A., Ezhova G.Y. Evaluation of quality of life in patients with asthma exacerbation. *Russian Pulmonology* 2013; (1):49–53 (in Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-49-53>
2. Nenasheva N.M. Phenotypes of asthma and selection of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2014; 2:2–11 (in Russian).
3. Putov N.V., Fedoseev G.B., editors. Guide to Pulmonology. Leningrad; 1984 (in Russian).
4. Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
5. Kharevich O. N., Lapteva I.M., Lapteva E.A., Korableva E.G. Clinical phenotypes of severe asthma (based on cluster analysis). *Vestnik of Saint Petersburg University (Medicine)* 2015; 2:28–39 (in Russian).
6. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; 67(7):835–846. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2012. Available at: www.ginasthma.org
8. Chung K.F., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-Treat Severe Asthma. European Respiratory Society Monograph, Vol.51. 2011. doi: 10.1183/1025448x.erm5110
9. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006; 11(1):54–61.
10. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42(5):650–658. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x
11. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Second printing. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.

Поступила 25.04.2018

Контактная информация

Лейла Шамильевна Дудченко,

кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом пульмонологии,
Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения,
медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова,
298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3.

E-mail: vistur@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Leyla Sh. Dudchenko,

MD, PhD, Head of Research Department of Pulmonology,
I.M. Sechenov Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment,
Medical Climatology and Rehabilitation,
10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation.

E-mail: vistur@mail.ru