

УДК 616.248+575.21:616-003.9

DOI: 10.12737/article_59acb3dfda63a1.35626963

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА КУРОРТНОМ ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**Л.Ш.Дудченко¹, С.Н.Беляева¹, Г.Г.Масликова¹, С.И.Ковальчук¹, В.М.Савченко²**

¹Государственное 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

²Медицинская академия имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295006, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

РЕЗЮМЕ

Цель – описать патогенетические особенности фенотипов бронхиальной астмы на курортном этапе медицинской реабилитации. Обследовано 300 больных астмой, поступивших на Южный берег Крыма (г. Ялта) для медицинской реабилитации. В результате исследования нами предложено 7 фенотипов бронхиальной астмы на курортном этапе медицинской реабилитации. Сформированные кластерным анализом фенотипы являются патологическими состояниями больных, которые обусловлены разными патогенетическими механизмами. Каждый фенотип бронхиальной астмы характеризуется только ему свойственными патогенетическими особенностями в виде разной степени выраженности и взаимоотношений изменений клинических и функциональных показателей обструкции бронхов, аллергического (эозинофильного) воспаления, состояния физической работоспособности и качества жизни больных с учетом их гендерного признака, массы тела, возраста дебюта заболевания и особенностей применения лекарственных препаратов. Установленные патогенетические механизмы каждого из фенотипов бронхиальной астмы можно учитывать при формировании индивидуальных программ медицинской реабилитации на курорте.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы, патогенез, факторный анализ, курорт, медицинская реабилитация.

SUMMARY**PATHOGENETIC FEATURES OF PHENOTYPES OF ASTHMA AT THE RESORT STAGE OF MEDICAL REHABILITATION****L.Sh.Dudchenko¹, S.N.Belyaeva¹, G.G.Maslikova¹, S.I.Koval'chuk¹, V.M.Savchenko²**

¹Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, 10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Avenue, Simferopol, 295006, Republic of Crimea, Russian Federation

The aim of the study is to describe pathogenetic features of phenotypes of asthma at a resort stage of medical rehabilitation. 300 patients with asthma who arrived on the Southern coast of the Crimea (Yalta) for medical rehabilitation were examined. As a result of the study 7 phenotypes of asthma at a resort stage of medical rehabilitation were distinguished. Asthma phenotypes created by the cluster analysis are pathological conditions of patients which were caused by different pathogenetic mechanisms. Each phenotype of asthma is characterized only by its peculiar pathogenetic features in the form of the manifestation of a different degree and relation of clinical changes and functional indices of airway obstruction, an allergic (eosinophilic) inflammation, a condition of physical working capacity and the quality of life taking into account the gender of patients, their body weight, an age of a disease debut and features of application of medications. The established pathogenetic mechanisms of each asthma phenotypes can be considered when individual programs of medical rehabilitation at the resort are formed.

Key words: asthma, phenotypes, pathogenesis, factor analysis, resort, medical rehabilitation.

В последние годы сформировано новое представление о патогенезе болезней в виде фенотипов. Понятие «фенотип» включает видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. В широком понятии фенотип (от греческого *phaino* – «являю, обнаруживаю») – это совокупность всех признаков и свойств организма, сформировавшихся в процессе его индивидуального развития [5–7].

К настоящему времени в литературе приведено много данных по фенотипированию бронхиальной астмы (БА). Так, описаны 4 фенотипа взрослых больных БА: с поздним началом, неатопическая, негранулоцитарная БА; раннее начало, atopическая БА; БА с поздним началом и эозинофилией; плохо контролируемая БА, смешанный гранулоцитарный вариант, низкий уровень объема форсированного выдоха за 1 сек [3, 11]. Также выделены несколько фенотипов тяжелой БА: ранняя atopическая; поздняя с выраженным эозинофильным воспалением; поздняя, ассоциированная с ожирением [4, 8, 9]. Основная цель фенотипирования – облегчить выбор наиболее эффективного лечения. Это в полной мере относится и к медицинской реби-

литации больных БА на курорте.

Цель исследования – описать патогенетические особенности 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 (32%), женщин 205 (68%). Средний возраст больных составил $51,97 \pm 12,11$ лет. Легкая степень тяжести БА диагностирована у 55 (18,3%), умеренная – у 205 (68,3%) и тяжелая – у 27 (9,0%) больных, интермиттирующая БА – у 13 (4,3%) человек. Контролируемое течение заболевания определено у 42 (14%), частично контролируемое – у 60 (20%) и неконтролируемое – у 198 (66%) больных.

Всем больным проведено комплексное обследование, включающее клиническое исследование, сбор анамнестических данных, выявление триггерных факторов, тесты контроля БА (Asthma Control Test – АСТ, Asthma Control Questionnaire – АСQ), 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 SF-36 [1, 10].

Патогенетические особенности ранее сформированных фенотипов БА изучали путем анализа взаимоотношений между показателями исследования и их значимости внутри групп объектов исследования (фенотипов) с помощью факторного анализа. Факторный анализ выполнен над преобразованными (стандартизованными) данными, учитывая ненормальные распределения значений по многим показателям исследования, методом главных компонент, ротация проведена способом *varimax normalized*. С помощью факторного анализа формировали структуру главных компонент (структуру факторов), которая отражала отношения между несколькими одновременно наблюдаемыми переменными. Вклад показателя в выделенную главную компоненту (фактор) считался значимым только в случае его сильной связи с соответствующим компонентом ($r \geq 0,7$). Для клинической трактовки изучаемого явления использовали только те главные компоненты полученной структуры, которые имели наибольший удельный вес и в сумме составляли 50% общей дисперсии. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета прикладных программ (Statistica 8.0) [2].

Результаты исследования и их обсуждение

С помощью кластерного анализа на основе массива данных патологических проявлений (значения 105 показателей исследования) 300 больных БА, поступив-

ших на курортное лечение, нами была создана структура из 7 кластеров. Установлено, что каждый выделенный кластер характеризовался только ему свойственными особенностями нарушений клинико-функционального состояния больных БА, что позволяло их считать фенотипами БА на курорте.

Для выявления патогенетических особенностей сформированных фенотипов БА на курортном этапе медицинской реабилитации проведен факторный анализ. В соответствии с требованиями к выполнению факторного анализа количество анализируемых переменных было уменьшено. Для факторного анализа использованы следующие показатели исследования: пол, дебют БА, контроль течения БА, масса тела, выраженность кашля, выраженность одышки, выраженность приступов удушья, применение бронхолитиков короткого действия для купирования приступов удушья (БЛКД), использование и доза препаратов базисной терапии ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), отношение объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФV_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), относительное количество эозинофилов в крови (Эозинофилы К) и в мокроте (Эозинофилы М), физические возможности больного по результатам 6МШТ. Для обобщенной характеристики некоторых звеньев патогенеза БА сформированы обобщающие параметры. Такими параметрами явились сопутствующие аллергические болезни, сопутствующие неаллергические болезни, общая сенсibilизация и интегральный уровень качества жизни больного. Данные показатели определялись как суммы формализованных значений (баллов) отдельных их составляющих. Всего факторному анализу подвергнуто 17 параметров.

Результаты факторного анализа в виде факторной структуры параметров исследования приведены в таблице. Каждый из представленных факторов можно рассматривать как патологический или физиологический симптом (синдром, механизм, состояние) в формировании фенотипа БА, а по встречаемости и месту в структуре факторов можно судить о его значимости в описании конкретного фенотипа.

В предыдущем исследовании нами были даны названия выделенным фенотипам БА на основе сравнительного анализа значений более 100 показателей исследования. Так, 1-й фенотип был обозначен как БА у женщин с сопутствующими заболеваниями органов кровообращения и эндокринной системы (сахарный диабет), частыми и продолжительными обострениями, незначительно сниженной ФВД. Факторным анализом было установлено (табл.), что патогенетическими особенностями этого фенотипа явились взаимоотношения массы тела больных (нет метаболического синдрома) и содержания эозинофилов в мокроте (минимальное количество), качество жизни больных (низкое – 41% от должной величины (ДВ)) и применение БЛКД для купирования приступов удушья (преимущественно в низких дозах), возраст дебюта заболевания (в 34 года) и применение ИГКС (в большинстве случаев использовались постоянно в средних и высоких дозах) с учетом гендерного признака (только женщины).

Таблица

Факторные структуры отобранных показателей исследования фенотипов БА на этапе СКЛ

Номер кластера (фенотипа)	Номер фактора									
	1		2		3		4		5	
	УВФ	Показатели исследования	УВФ	Показатели исследования	УВФ	Показатели исследования	УВФ	Показатели исследования	УВФ	Показатели исследования
1	14,51	Масса тела Эозинофилы К	11,90	Качество жизни	11,18	Применение БЛКД	9,82	Дебют БА Применение ИГКС	8,22	Пол
2	16,50	Масса тела Физические возможности	15,63	Эозинофилы М	9,66	Аллергические болезни	9,25	Приступы удушья Применение БЛКД	7,67	Эозинофилы К
3	16,92	Одышка Физические возможности	12,45	Применение БЛКД	10,26	Применение ИГКС	9,22	Эозинофилы М Эозинофилы К	7,83	Неаллергические болезни
4	16,89	Дебют БА Применение ИГКС	12,40	Пол Эозинофилы М	10,86	Кашель	8,98	Неаллергические болезни Качество жизни	7,89	Приступы удушья Применение БЛКД
5	18,52	Приступы удушья Применение БЛКД	14,14	Дебют БА Физические возможности	9,27	Аллергические болезни	7,54	Эозинофилы К	7,33	Применение ИГКС
6	15,37	Эозинофилы К	13,31	Применение ИГКС	9,28	Аллергические болезни	8,03	Эозинофилы М	7,28	Физические возможности
7	22,84	Контроль БА Одышка Кашель	13,75	Эозинофилы М Качество жизни	12,58	Приступы удушья Эозинофилы К	11,87	Дебют БА	9,54	Пол ОФВ ₁ /ФЖЕЛ

Примечание: УВФ – удельный вес фактора. Жирным шрифтом выделены факторы, которые в сумме составляют более 50,0% общей дисперсии (горизонтально по строке).

2-й фенотип БА сформирован женщинами 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 обратимой обструкцией бронхов. В этом случае масса тела больных (нет метаболического синдрома) также играла роль, но уже во взаимодействии с их физическими возможностями (около 88% от ДВ), далее патогенетически значимо выступали содержание эозинофилов в мокроте (умеренное количество), аллергические болезни (отсутствовали в 56% случаев), приступы удушья (резко выражены в 66% случаев) и применение БЛКД для их купирования (в 58% случаев было необходимо комбинированное использование таких бронхолитиков).

3-й фенотип БА представлен преимущественно мужчинами среднего возраста со стажем курения, неконтролируемым течением заболевания, частыми обострениями, выраженными клиническими проявлениями, эозинофильным паттерном воспаления, значительным снижением ФВД на фоне фиксированной обструкции. В патогенезе этого фенотипа имели значение взаимосвязь одышки (в 96% случаев средней

и тяжелой степени тяжести) и физических возможностей больных (сохраненные – 93% от ДВ), применение БЛКД для купирования приступов удушья (преимущественно в высоких дозах и/или их комбинированное использование), применение ИГКС (в 60% случаев постоянное использование в средних и высоких дозах), содержание эозинофилов в мокроте (большее количество) и в крови (незначительная эозинофилия), неаллергические болезни (в 79% случаев наличие 3-х и более таких болезней).

4-й фенотип был назван как БА преимущественно у женщин без стажа курения с полным или частичным контролем течения заболевания, отсутствием или незначительными клиническими проявлениями, сохраненными ФВД и двигательной активностью. Особенности патогенеза таких больных были взаимосвязь возраста дебюта БА (в 37 лет) и применения ИГКС (не использовались в 31% или непостоянно использовались в 40% случаев преимущественно в низких дозах), гендерный признак (в 81% случаев женщины) и содержание эозинофилов в мокроте (небольшое количество), кашель (отсутствовал в 52% или был незначительно выраженным в 40% случаев), неаллергические болезни (в 88% случаев наличие 3-х и более таких болезней) и качество жизни больных (уме-

ренно снижено – 62% от ДВ), удушье (отсутствовало в 38% или было слабо выраженным в 31% случаев) и применение БЛКД для их купирования (не использовались в 40% или применялись в низких дозах в 60% случаев).

5-й фенотип БА сложили преимущественно женщины старшего возраста (после 55 лет) с поздним дебютом заболевания, метаболическим синдромом, частыми и длительными обострениями заболевания, эозинофильным паттерном воспаления и сохраненной ФВД. Для этих больных были характерны взаимоотношения приступов удушья (в 66% случаев умеренно выраженные) и применения БЛКД для их купирования (преимущественно в низких дозах), возраст дебюта БА (в 50 лет – наиболее поздний возраст дебюта) и физические возможности больных (сохраненные и наиболее высокие – 100% от ДВ), аллергические болезни (отсутствовали в 58% случаев) и содержание эозинофилов в крови (умеренная эозинофилия).

6-й фенотип БА – это мужчины и женщины с возможным стажем курения, нечастыми и недлительными обострениями заболевания, незначительно сниженной ФВД на фоне фиксированной обструкции и мелкогранулоцитарным характером воспаления. Главную роль в патогенезе этого фенотипа играли содержание в крови эозинофилов (незначительная эозинофилия), применение ИГКС (в 59% случаев постоянное использование преимущественно в низких дозах), аллергические болезни (отсутствовали в 67% случаев), содержание эозинофилов в мокроте (небольшое количество) и физические возможности больных (сохраненные – 86% от ДВ).

7-й фенотип обозначен как 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 патологии в виде ишемической болезни сердца и/или сахарного диабета. Патогенетическими особенностями таких больных были взаимоотношения контроля БА (неоднозначный: неконтролируемое течение в 50%, частично контролируемое – в 28% и контролируемое – в 22% случаев), одышки (в 83% случаев преимущественно средней и тяжелой степени выраженности) и кашля (неоднозначный: либо незначительный – в 44% случаев, либо приступообразный – в 28% случаев), содержание эозинофилов в мокроте (небольшое (минимальное) количество) и уровень качества жизни больных (низкий – 39% от ДВ), приступы удушья (в 78% случаев умеренно выраженные) и содержание эозинофилов в крови (нормальное количество), а также возраст дебюта заболевания (в 31 год).

Представленные данные свидетельствуют о том, что каждый сформированный кластерным анализом фенотип БА характеризовался только ему свойственными как факторными структурами, так и содержанием отдельных факторов. Следовательно, можно утверждать о наличии отличительных патогенетических механизмов в формировании каждого фенотипа

БА на курортном этапе медицинской реабилитации. Из изложенного вытекает и то, что основными синдромами и состояниями БА на курорте (содержание первых двух факторов) можно считать нарушение обструкции бронхов с преходящим или постоянным компонентами, активность аллергического (эозинофильного) воспаления, массу тела, состояние физической работоспособности и качество жизни больных. Все это следует учитывать при формировании индивидуальных реабилитационных программ больных БА на курорте.

Выводы

1. Предложенные 7 фенотипов БА на курортном этапе медицинской реабилитации являются патологическими состояниями больных, которые обусловлены разными патогенетическими механизмами.

2. Каждый фенотип БА характеризуется только ему свойственными патогенетическими особенностями в виде разной степени выраженности и взаимоотношений изменений клинических и функциональных показателей обструкции бронхов, аллергического (эозинофильного) воспаления, состояния физической работоспособности и качества жизни больных с учетом их гендерного признака, массы тела, возраста дебюта заболевания и особенностей применения лекарственных препаратов.

3. Установленные патогенетические механизмы каждого из фенотипов БА можно учитывать при формировании индивидуальных программ 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. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 383 с.

3. Bel E.N. Clinical phenotypes of asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004. Vol.10, №1. P.44–50.

4. 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

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

6. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S., Hargadon B., Parker D., Bradding P., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Asthma exacerbation and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial // *Lancet.* 2002. Vol.360, №9347. P.1715–1721.

7. Rice J.P., Saccone N.L., Rasmussen E. Definition of the phenotype // *Adv. Genet.* 2001. Vol.42. P.69–76.

8. Roth M., Zhong J., Zumkeller C., S'ng C.T., Goulet S., Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodeling // *PLoS One.* 2013. Vol.8, №2. P.56015.

9. The ENFUMOSA cross-sectional European multi-center study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol.22, №3. P.470–477.

10. 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.

11. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes // *Clin. Exp. Allergy.* 2012. Vol.42, №5. P.650–658.

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. Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).

3. Bel E.N. Clinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10(1):44–50.

4. 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

5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2012. Available at: www.ginasthma.org

6. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S., Hargadon B., Parker D., Bradding P., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Asthma exacerbation and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9347):1715–1721.

7. Rice J.P., Saccone N.L., Rasmussen E. Definition of the phenotype. *Adv. Genet.* 2001; 42:69–76.

8. Roth M., Zhong J., Zumkeller C., S'ng C.T., Goulet S., Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodeling. *PLoS One* 2013; 8(2):e56015.

9. The ENFUMOSA cross-sectional European multi-center study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22(3):470–477.

10. 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.

11. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42(5):650–658.

Поступила 01.08.2017

Контактная информация

Лейла Шамильевна Дудченко,

кандидат медицинских наук, доцент, 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, Associate Professor, Head of Research Department of Pulmonology, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, 10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation.

E-mail: vistur@mail.ru