

УДК 616.248-053.2-08

*Л.О. Безруков, В.С. Хільчевська, М.Н. Гарас, В.В. Паладюк***ФЕНОТИПОВА НЕОДНОРІДНІСТЬ ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛАСТЕРНОГО АНАЛІЗУ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** За результатами кластерного аналізу показників комплексного обстеження 57 хворих на тяжку персистувальну бронхіальну астму дітей виділено три підгрупи пацієнтів із різними фенотиповими характеристиками та ефективністю лікування захворювання. Показано, що недостатня ефективність базисної терапії відзначається в дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму з неозинофільним варіантом захворювання «раннього початку» та повільними ацетиляторними механізмами, що обґрунтовує проведення лікування

відповідно до рекомендацій «сходінка вгору». Водночас лікування нападу в школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму з ознаками атопії, еозинофільного характеру запалення бронхів та їх високої гіперсприйнятливості, доцільно проводити шляхом призначення триденного курсу системних глюкокортикостероїдів у вікових терапевтичних дозах.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, фенотипи, лікування.

**Вступ.** Основною метою лікування бронхіальної астми (БА) є досягнення та утримання контролю симптомів захворювання, проте щонайменше 10-12 % пацієнтів страждають на тяжку форму захворювання, яка не піддається контролю, незважаючи на уникнення контакту з тригерними чинниками навколишнього середовища, проведення адекватної терапії та оптимальне дотримання режиму лікування [14].

Одним із аспектів недостатнього контролю тяжкої БА є її фенотипова неоднорідність, зокрема, за віком дебюту (астма раннього та пізнього початку), характеру запалення бронхів (еозинофільний та неозинофільний), швидкості обструкції нижніх дихальних шляхів (торпідна та лабільна обструкція), відповіддю на базисну терапію (стероїд-чутлива та резистентна БА) [8, 11]. Водночас ряд авторів [11, 17] у дитячому віці серед вікових, клінічних, патофізіологічних субтипів БА виділяють і окремий фенотип «тяжкої астми», а чинні критерії тяжкої бронхіальної астми характеризуються суб'єктивізмом [10].

Неоднорідність фенотипів наразі є відправною точкою для нових підходів щодо класифікації, дослідження механізмів розвитку та досягнення контролю захворювання вже в найближчому майбутньому. Фінальним підходом вважається визначення нових фенотипів на основі основних патофізіологічних механізмів (тобто концепції ендотипування) [9] для більш точного прогнозування майбутніх ризиків неконтрольованості.

Враховуючи неоднорідність фенотипу тяжкої БА [18], доцільним вважали виокремлення її фенотипових субтипів за допомогою кластерного аналізу на підставі дослідженої діагностичної цінності та показників ризику клінічних та лабораторно-інструментальних характеристик, притаманних дітям, хворим на тяжку БА.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування тяжкої перситувальної бронхіальної астми в школярів з урахуванням її фенотипової неоднорідності на підставі проведення кластерного аналізу.

**Матеріал і методи.** З дотриманням принципів біоетики на базі пульмонологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) обстежено 57 дітей, хворих на тяжку персистувальну БА. Середній вік обстежених дітей становив  $(12,6 \pm 0,43)$  років, переважали хлопчики (59,6 %) та мешканці сільської місцевості (61,4 %). Середня тривалість захворювання пацієнтів сягала  $(8,0 \pm 0,48)$  років. З метою виявлення фенотипових особливостей тяжкої перситувальної БА використовувався кластерний аналіз [16]. Формувальними ознаками кластерного аналізу вважалися компоненти комплексного обстеження, а саме: клінічно-анамнестичні характеристики (тяжкість першого дня загострення [2], тривалість захворювання на БА, генеалогічний індекс за атопічними захворюваннями [4]), показники ефективності базисного лікування за АСТ-тестом [6], маркери запального процесу в бронхах (вміст метаболітів монооксиду нітрогену в конденсаті видихуваного повітря [3], відносний вміст еозинофільних гранулоцитів у індукованому мокротинні [19]), показники атопічної реактивності (вміст загального Ig E та IL-4 у крові та результати шкірних алерготестів із небактеріальними алергенами [7]) і неспецифічної гіперреактивності бронхів (за значеннями показника лабільності бронхів [5], провокаційної дози гістаміну [13] та дозозалежної кривої [12]).

Отримані результати аналізувалися з позицій біостатистики та клінічної епідеміології [1,15].

**Результати дослідження та їх обговорення.** На підставі результатів кластерного аналізу клінічно-параклінічних показників дітей встановлено ряд особливостей, з урахуванням яких вдалося виділити три кластерні підгрупи (таблиця 1).

Отже, I кластер (24 школярі) охоплював дітей, хворих на тяжку БА із кращою контрольованістю перебігу під впливом базисного протизапального лікування, «пізнім початком», швидкими ацетиляторними механізмами, виразною еозинофілією індукованого мокротиння, вищим вмістом метаболітів монооксиду нітрогена в КВП, вищим

Таблиця 1

## Кластерні підгрупи дітей із тяжкою персистувальною бронхіальною астмою (M±m)

Клінічно-параклінічні характеристики	Кластер 1 (n=24)	Кластер 2 (n=10)	Кластер 3 (n=23)	P
Генетичний індекс за atopічними захворюваннями, ум.од.	0,21±0,02	0,16±0,02	0,22±0,03	НВ
АСТ-тест перед початком базисної терапії, бали	14,4±1,1	11,6±0,9	14,0±1,1	I:II
АСТ-тест після курсу базисної терапії, бали	18,8±0,9	14,7±1,9	16,0±1,3	I:II
Тяжкість 1-го дня нападу, бали	14,3±0,6	14,2±0,8	14,4±0,3	НВ
Тривалість терапії системними глюкокортикостероїдами під час нападу, дні	2,7±0,2	2,4±0,2	3,3±0,3	III:II
Швидкість ацетилювання, %	74,6±3,1	60,4±5,4	70,9±5,6	I:II
Еозинофіли в індукованому мокротинні, %	8,8±2,2	2,2±1,3	7,0±2,9	I:II
Нейтрофіли в індукованому мокротинні, %	57,5±5,2	60,2±4,9	53,1±7,0	НВ
Вміст метаболітів монооксиду нітрогена у конденсаті видихуваного повітря, мкмоль/л	48,8±4,1	38,8±3,4	48,9±5,0	НВ
Порогова концентрація гістаміну, мг/мл	0,48±0,09	0,96±0,52	0,61±0,25	НВ
Дозозалежна крива, ум.од.	2,3±0,09	2,0±0,3	2,5±0,13	НВ
Вміст загального IgE у крові, МОд/мл	566,7±30,3	1055,2±71,9	206,3±17,1	I:II:III
Вміст інтерлейкіну-5 у крові, пг/мл	4,0±0,4	5,7±0,4	4,0±0,5	II:I,III

Примітка. НВ – немає відмінностей

Таблиця 2

## Показники ризику регресу тяжкості нападу за 3-денного призначення системних глюкокортикостероїдів дітям, хворим на тяжку бронхіальну астму стосовно одно- та дводенного курсу

Регрес бальної оцінки тяжкості нападу бронхіальної астми	Показники ризику		
	атрибутивний ризик	відносний ризик (95% ДІ)	співвідношення шансів (95%ДІ)
На 3-й день стаціонарного лікування – регрес більше трьох балів	0,2	1,38 (0,69-2,75)	2,4 (0,65-8,80)
На 7-й день стаціонарного лікування – регрес більше дев'яти балів	0,48	2,45 (1,01-5,91)	9,0 (2,08-38,7)

вмістом загального Ig E в сироватці крові та значнішою лабільністю бронхів. У даній кластерній субгрупі відмічалися вірогідні прямі кореляційні зв'язки тяжкості загострення з показником лабільності бронхів ( $r=0,7$ ,  $p<0,05$ ).

Натомість II кластерна підгрупа охоплювала 10 хворих на тяжку БА, яким притаманні недостатня контрольованість перебігу патології на тлі базисного лікування, ранній початок захворювання, повільні ацетиляторні механізми. Для даної когорти хворих характерним є відсутність обтяженості генеалогічного анамнезу atopічними захворюваннями, виразніший нейтрофіліоз індукованого мокротиння, вищий вміст інтерлейкіну-5 у сироватці крові. Припущення щодо нейтрофіліозу в індукованому мокротинні як чинника схильності до незадовільного контролю захворювання в даній субгрупі підтверджувалося вірогідним прямим міцним кореляційним зв'язком від-

носного вмісту нейтрофільних гранулоцитів з оцінкою контрольованості за клінічно-інструментальною анкету (= $r=0,9$ ,  $p<0,05$ ), що, ймовірно, реалізується внаслідок зростання дилатційної компоненти показника лабільності бронхів ( $r=0,7$ ,  $p<0,05$ ).

До III кластеру належали 23 пацієнти I клінічної групи, схильні до тяжких загострень захворювання, що зумовлювало триваліше використання системних ГКС, із обтяженим генеалогічним анамнезом atopічною патологією, відносно невеликою лабільністю бронхів, проте тяжкою гіперчутливістю та гіперреактивністю бронхів. Водночас, представникам даної підгрупи притаманними виявилися еозинофілія індукованого мокротиння та вищий вміст метаболітів монооксиду нітрогена в КВП, нижчий вміст загального Ig E та ІЛ-5 у сироватці крові. Обтяженому генеалогічному анамнезу на atopічні захворювання в

даної кластерної підгрупи притаманний вірогідний прямий кореляційний зв'язок із вмістом монооксиду нітрогена в КВП ( $r=0,6$ ,  $p<0,05$ ).

Таким чином, на підставі проведеного кластерного аналізу серед пацієнтів, які страждають на тяжку БА, на підставі клінічних, лабораторних та параклінічних предикторів, що характеризують типові ознаки захворювання, вдалося виявити підгрупи дітей із різною контрольованістю симптомів захворювання і тяжкістю нападів, що дозволить індивідуалізувати як базисну протизапальну терапію, так і полегшувальне дезобструктивне лікування нападів. Зокрема, представникам I кластерної підгрупи доцільно призначити регламентовану версією GINA протизапальну терапію відповідно до контрольованості. Дітям, що увійшли до складу II кластеру, з метою протирецидивного протизапального лікування краще використовувати комплекс лікарських засобів, що відповідає ступеню 4 з урахуванням контролю БА. Школярі, які сформували III кластерну підгрупу, у випадку загострення захворювання потребують активного дезобструктивного лікування, компонентом якого є включення короткого курсу парентеральних ГКС.

Оскільки тривалість використання парентеральних ГКС наразі залишається дискусійним питанням, доцільним видавалося проаналізувати та оцінити ефективність їх використання впродовж перших трьох днів госпіталізації. Зокрема, у таблиці 2 наведені показники оцінки тяжкості нападу в дітей, хворих на тяжку БА при призначенні системних ГКС упродовж трьох днів порівняно з одно- та дводенним курсом їх застосування.

На підставі отриманих даних можна вважати, що триденний курс системних ГКС порівняно з коротшим терміном їх призначення характеризувався вірогідним ризиком регресу бальної оцінки тяжкості нападу на 7-й день стаціонарного лікування.

При оцінці динаміки тяжкості нападу встановлені показники ефективності лікування нападу захворювання, зокрема, зниження відносного ризику збереження виразної бронхообструкції на тлі триденного курсу системними ГКС на 7-й день стаціонарного лікування сягало 80%, зниження абсолютного ризику – 67% при числі хворих, що необхідно проаналізувати для досягнення позитивного результату – 1,5 хворих.

Таким чином, отримані дані дають підстави вважати виправданим стартове призначення триденного курсу системних ГКС при лікуванні нападного періоду в дітей, хворих на тяжку БА.

### Висновки

1. Тяжка персистувальна бронхіальна астма в дітей шкільного віку з урахуванням ефективності лікування характеризується фенотиповою неоднорідністю.

2. Дітям, хворим на тяжку еозинофільну астму «пізнього початку» з швидким типом ацетилювання, притаманна достатня ефективність базисної терапії, тому доцільно призначити регла-

ментовану версією GINA протизапальну терапію відповідно до контрольованості.

3. У дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму з нееозинофільним варіантом захворювання «раннього початку» та повільними ацетиляторними механізмами, спостерігається недостатня ефективність базисної терапії, що обґрунтовує її проведення відповідно до рекомендацій «сходінка вгору».

4. Лікування нападу у школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму з ознаками атопії, еозинофільного та виразного характеру запалення бронхів та їх високої гіперсприйнятливості, доцільно проводити шляхом призначення триденного курсу системних глюкокортикостероїдів у вікових терапевтичних дозах.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінці ефективності лікування тяжкої бронхіальної астми в субгрупах, відповідно до її фенотипової неоднорідності.

### Література

1. Біостатистика: [за ред. проф. В.Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
2. Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста // [Л.А. Безруков, Ю.Н. Нечитайло, С.А. Червко и др.]; под ред. А.Ф. Мозолевого. – Черновцы, 1989. – 23 с.
3. Емченко Н.Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н.Л. Емченко, О.И. Цыганенко, Т.В. Ковалевская // Клини. и лаб. диагност. – 1994. – № 6. – С. 19-20.
4. Комплексная оценка состояния здоровья ребёнка / Л.Н. Мачулина, Л.М. Белеева, Л.И. Матуш – офиц. изд. – Минск, 1999. – 52 с. – (Нормативный документ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь. Методические рекомендации).
5. Новик Г.А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): уч. пособие [под ред. проф. И.М. Воронцова] / Г.А. Новик, А.В. Боричев. – СПб.: ГПМА, 2007. – 68 с.
6. Огородова Л.М. Тест по контролю над астмой у детей (Children Asthma Control Test) – современный инструмент оценки контроля над бронхальной астмой у детей, соответствующий новой концепции GINA 2006 / Л.М. Огородова, Е.Л. Тимошина // Педиатр. фармакол. – 2006. – № 3. – С. 39-43.
7. Специфічна діагностика алергічних захворювань за допомогою різних модифікацій шкірних проб з алергенами / С.В. Зайков, В.Б. Русанова, Я.М. Кулик [та ін.] // Астма та алергія. – 2002. – № 2. – С. 24-27.
8. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець // Перинатол. та педіатрія. – 2011. – № 2. – С. 69-71.
9. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lütjvall, С.А. Akdis, L.B. Bacharier [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127. – P. 355-360.
10. Asthma severity in childhood, untangling clinical phenotypes / A. Lang, P. Mowinckel, C. Sachs-Olsen [et al.] // Pediatric Allergy and Immunology. – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 945-953.
11. Carolan B.J. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances / B.J. Carolan, E.R. Sutherland // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. 627-634.
12. Determinants of airway responsiveness to histamine in children / S.W. Turner, L.J. Palmer, P.J. Rye [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 25. – P. 462-467.

13. Juniper E.F. Histamine and Methacholine inhalation tests / E.F. Juniper, D.W. Cockcroft, F.E. Hargreave. – Lund, Sweden, 1994. – 51 p.
14. Levine S.J. Narrative Review: The Role of Th<sub>2</sub> Immune Pathway Modulation in the Treatment of Severe Asthma and Its Phenotypes / S.J. Levine, S.E. Wenzel // *Annals of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 152, № 4. – P. 232-237.
15. *Medical Epidemiology* / [R.S. Greenberg, S.R. Daniels, W.D. Flanders et al.]. – [4th Edition]. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196 p.
16. Ogawa Y. Phenotypic characterization of severe asthma / Y. Ogawa, W.J. Calhoun // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 48-54.
17. Phenotypic Differences between Pediatric and Adult Asthma / A. Bush, A. Menzies-Gow // *The Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2009. – Vol. 6. – P. 712-719.
18. Stewart J. Pathway Modulation in the Treatment of Severe Asthma and Its Phenotypes / J. Stewart, S.E. Wenzel // *Annals of internal medicine*. – 2010. – Vol. 152, № 4. – P. 232-237.
19. The use of induced sputum to investigate airway inflammation / I.D. Pavord, M.M. Pizzichini, E. Pizzichini [et al.] // *Thorax*. – 1997. – Vol. 52, № 2. – P. 498-501.

## ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА

*Л.А. Безруков, В.С. Хильчевская, Н.Н. Гарас, В.В. Паладюк*

**Резюме.** По результатам кластерного анализа показателей комплексного обследования 57 больных тяжелой персистирующей бронхиальной астмой детей выделено три подгруппы пациентов с различными фенотипическими характеристиками и эффективностью лечения заболевания. Показано, что недостаточная эффективность базисной терапии отмечается у детей, больных тяжелой бронхиальной астмой с неэозинофильным вариантом заболевания «раннего начала» и медленными ацетиляторными механизмами, обосновывает проведение лечения в соответствии с рекомендациями «ступенька вверх». В то же время, лечение обострения у школьников, больных тяжелой бронхиальной астмой с признаками атопии, эозинофильного характера воспаления бронхов и их высокой гипервосприимчивости, целесообразно проводить путем назначения трехдневного курса системных глюкокортикостероидов в возрастных терапевтических дозах.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, фенотипы, лечение.

## PHENOTYPIC HETEROGENITY OF RESPONSE TO TREATMENT OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA DUE TO CLUSTER ANALYSIS RESULTS

*L.O. Bezrukov, V.S. Hilchevska, M.N. Haras, V.V. Paladiuk*

**Abstract.** According to the cluster analysis results of indicators of complex examination of 57 children with severe persistent asthma, 3 subgroups of patients with different phenotypic characteristics and effectiveness of the disease treatment have been singled out. It is shown that the lack of effectiveness of basic therapy is observed in children with severe asthma and noneosinophilic variant of disease, "early onset" and slow acetylation mechanisms that justifies a treatment in accordance with the recommendations "step up". However, treatment of attacks of schoolchildren suffering from severe asthma with signs of atopy, eosinophilic nature of bronchial inflammation and their severe hypersensitivity, is expedient to carry out through the administration of three-day course of systemic corticosteroids in the age therapeutic doses.

**Key words:** bronchial asthma, children, phenotypes, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 14-17

Надійшла до редакції 28.11.2014 року