

**Abstract**

**A. M. Bondarkova,**

**N. Yu. Polishchuk,**

**Ju. A. Popovich,**

**R. S. Lesnyh,**

**L. N. Prystupa,**

*Sumy State University, Rymsky-Korsakov, 2, Sumy, Ukraine, 40007;*

*Medical Institute of SSU, Sanatorna str., 31, Sumy, Ukraine, 40000;*

*Sumy Regional Clinical Hospital, Troitska str., 48, Sumy, Ukraine, 40022*

**CLUSTERING OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH REGARD TO THE GENOTYPES FOR BC11 POLYMORPHISM IN THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE**

Phenotyping of patients with bronchial asthma (BA) allows providing individual approach to diagnosis and treatment of such patients.

Phenotype-specific approach to BA patients is extremely important, because it insures not only timely and correct diagnosis, but also correct background therapy.

It is well-known that BA is a heterogenetic and multifactorial disease, which results from many external and internal factors, and it is the combination of the mentioned factors that determine a particular BA phenotype.

Thus, the aim of our study was to perform a cluster analysis in patients with adult-onset bronchial asthma with regard to Bc11 polymorphism in the glucocorticoid receptor gene.

**Materials and methods.** We examined 187 patients with persistent BA, who were undergoing hospital treatment in pulmonary departments at Sumy Regional Clinical Hospital; the patients had all appropriate clinical, laboratory and instrumental examinations according to the GINA recommendations.

Bc11 polymorphism was identified using polymerase chain reaction with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism by method of Fleury I. et al. with modifications.

Statistical analysis was performed using SPSS–21 Statistical program; clustering of patients was conducted by means of hierarchical cluster analysis in the same program.

**Results.** The first cluster (n = 69) predominantly consisted of women (71 %) having partial or poor BA control, aged 40 to 59, with adult-onset type of asthma; mainly with normal body mass; burdened allergological history; high blood levels of eosinophiles and IgE; decreased FEV<sub>1</sub> (within 60 to 80 %); long-term use of systemic glucocorticosteroids in the setting of background therapy with medium and high doses of inhaled corticosteroids and long-acting beta 2-agonists; and with C/G genotype of Bc11 GR gene polymorphism in 68.1 % of patients.

The second cluster (n = 31) included 67.7 % of women aged 39 to 62, with increased body mass index (BMI): 74.2 % of subjects had obesity, 25.8 % – had overweight, of which 100 % had increased waist-to-hip ratio (WHR); with increased levels of cholesterol and low density lipoproteins; normal level of eosinophiles; decreased FEV<sub>1</sub> (within up to 60 %); severe uncontrolled course of disease in the setting of background therapy with inhaled corticosteroids, long-acting beta 2-agonists and systemic glucocorticosteroids; with frequent exacerbations; and with G/G genotype of Bc11 GR gene polymorphism in 74.2 % of patients.

The third cluster (n = 87) predominantly contained men with an early BA onset, having well-controlled or partially controlled BA course; with

no genetic factor in past medical history; with healthy weight and WHR; normal FEV<sub>1</sub> (over 80 %) and normal laboratory parameters; 36.8 % of subjects having C/G genotype and 40.3 % – C/C genotype of Bcl1 polymorphism.

**Conclusions.** Cluster analysis of adult patients with adult-onset of BA with regard to the genotypes of Bcl1 polymorphism demonstrated 3 different BA subphenotypes that differed from each other in sex, BA course and control, values of respiratory function, BMI and inflammatory markers.

**Keywords:** bronchial asthma, cluster analysis, phenotypes, obesity, Bcl1 polymorphism.

**Corresponding author:** vladu\_dytko@ukr.net

## Резюме

**В. В. Кмита,  
А. М. Бондаркова,  
Н. Ю. Поліщук,  
Ю. А. Попович,  
Р. С. Лісних,  
Л. Н. Приступа,**

*Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007;*

*медичний інститут СумДУ, вул. Санаторна, 31, м. Суми, Україна, 40000;*

*КУ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», вул. Троїцька, 48, м. Суми, Україна, 40022*

## КЛАСТЕРИЗАЦІЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ УРАХУВАННЯМ ГЕНОТИПІВ ЗА ВСІІ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА

**Актуальність:** Визначення фенотипів бронхіальної астми (БА) має важливе значення для вчасної діагностики та підбору базисної терапії серед даної когорти пацієнтів. Диференційований індивідуальний підхід до кожного пацієнта із БА дозволить покращити її контроль та є фінансово обґрунтованим.

**Мета:** проведення кластерного аналізу хворих на БА із її початком у дорослому віці, враховуючи ВСІІ поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР).

**Матеріали та методи.** Обстежено 187 хворих на персистуючу БА. Пацієнтам проводились всі необхідні клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження згідно критеріїв дослідження. Статистична обробка результатів проводилась за допомогою програми SPSS 21.

**Результати.** Перший кластер (n = 69) склали переважно жінки (71 %), із початком захворювання у ранньому дорослому віці, переважно із нормальною масою тіла, обтяженим алергічним анамнезом, підвищеним рівнем еозинофілів крові та IgE, зниженням ОФВ<sub>1</sub> та тривалим використанням системних глюкокортикоїдів (сГК), із C/G генотипом за ВСІІ поліморфізмом у 68,1 % пацієнтів. Другий кластер (n = 31), з яких 67,7 % – жінки, з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) та коефіцієнтом централізації жиру (КЦЖ), нормальним рівнем еозинофілів, зниженням ОФВ<sub>1</sub> та неконтрольованим перебігом на фоні лікування інгаляційними глюкокортикоїдами (іГК) та сГК, G/G генотипом за ВСІІ поліморфізмом гена ГР у 74,2 % пацієнтів. Третій кластер (n = 87), склали переважно чоловіки із початком БА у ранньому молодому віці, переважно контрольованим перебігом БА, нормальною масою тіла (НМТ), у 36,8 % пацієнтів – C/G, а у 40,3 % – C/C генотипи за ВСІІ поліморфізмом.

**Висновки.** Кластерний аналіз дорослих пацієнтів із початком БА у дорослому віці продемонстрував наявність трьох субфенотипів БА, що відзначались статевими відмінностями, перебігом та рівнем контролю БА, показниками ФЗД, ІМТ та запальними маркерами. Розмежування даних субфенотипів дозволить індивідуалізувати підхід до діагностики та лікування БА у майбутньому.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, кластерний аналіз, фенотипи, ожиріння, ВСІІ поліморфізм.



#### Резюме

**В. В. Кмыта,**  
**А. Н. Бондаркова,**  
**Н. Ю. Полищук,**  
**Ю. А. Попович,**  
**Р. С. Лесных,**  
**Л. Н. Приступа,**

*Сумской государственной университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007; медицинский институт СумГУ, ул. Санаторная, 31, г. Сумы, Украина, 40000;*

*КУ СОР «Сумская областная клиническая больница», ул. Троицкая, 48, г. Сумы, Украина, 40022*

### КЛАСТЕРИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С УЧЁТОМ ГЕНОТИПОВ VCL1 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

**Актуальность:** Определение фенотипов бронхиальной астмы (БА) имеет важное значение для своевременной диагностики и подбора базисной терапии среди данной когорты пациентов. Дифференцированный индивидуальный подход к каждому пациенту с БА позволит улучшить ее контроль и является финансово обоснованным.

**Цель:** проведение кластерного анализа больных БА с ее началом во взрослом возрасте, учитывая VcI1 полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора (ГР).

**Материалы и методы.** Обследовано 187 больных персистирующей БА. Пациентам проводились все необходимые клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования согласно критериям исследования. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS 21.

**Результаты.** Первый кластер (n = 69) составили преимущественно женщины (71 %), с началом заболевания в раннем взрослом возрасте, преимущественно с нормальной массой тела, отягощенным аллергическим анамнезом, повышенным уровнем эозинофилов крови и IgE, снижением ОФВ1 и длительным использованием системных глюкокортикоидов (сГК), с C/G генотипом по VcI1 полиморфизмом у 68,1 % пациентов. Второй кластер (n = 31), из которых 67,7 % – женщины, с повышенным индексом массы тела (ИМТ) и коэффициентом централизации жира (КЦЖ), нормальным уровнем эозинофилов, снижением ОФВ1 и неконтролируемым течением на фоне лечения ингаляционными ГКС (иГК) и сГК, G/G генотипом по VcI1 полиморфизму гена ГР в 74,2 % пациентов. Третий кластер (n = 87), составили преимущественно мужчины с началом БА в раннем молодом возрасте, преимущественно контролируемым течением БА, нормальной массой тела (НМТ), в 36,8 % пациентов – C/G, а в 40,3 % – C/C генотипы по VcI1 полиморфизму.

**Выводы.** Кластерный анализ взрослых пациентов с началом БА во взрослом возрасте продемонстрировал наличие трех субфенотипов БА, которые отмечались половыми различиями, уровнем контроля БА, показателями ФВД, ИМТ и воспалительными маркерами. Разграничение данных субфенотипов позволит индивидуализировать подход к диагностике и лечению БА в будущем.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, кластерный анализ, фенотип, ожирение, VcI1 полиморфизм.

**Автор, відповідальний за листування:** [vldy\\_dytko@ukr.net](mailto:vldy_dytko@ukr.net)

#### Вступ

Бронхіальна астма (БА) – є одним із найпоширеніших хронічних і мультифакторних захворювань легень, що розвивається на фоні генетичних змін та впливу факторів навколишнього середовища, а також характеризується гетерогенністю клінічних форм і варіабельністю

перебігу [1]. Проявами гетерогенності БА є різні ступені вираженості бронхіальної обструкції, різна частота загострень, варіабельна відповідь на бронходилататори і препарати для тривалого контролю, зокрема на інгаляційні глюкокортикоїди (іГК) та системні (сГК) [2].



На сьогодні, БА є найбільш дискусійною і складною проблемою у пульмонології. Це зумовлено не лише зростанням захворюваності та її поширеності, а й раннім дебютом патології, її багатофакторністю, пізнім встановленням діагнозу, прогресуванням тяжких клінічних проявів захворювання, які сприяють погіршенню якості життя, інвалідизації та іншим несприятливим наслідкам як у дітей, так і серед дорослого населення [3, 4, 5, 6, 7]. Згідно даних ВООЗ, серед 15 мільйонів пацієнтів у світі, що є інвалідами, 1 % становлять хворі на БА [8].

Сучасне ведення БА потребує детального аналізу чинників, які є відповідальними за прогресування захворювання, розвиток загострень, а також за підбір терапії БА з урахуванням клінічних і біологічних фенотипів хвороби [1].

У теперішній час привертають увагу спроби фенотипувати та генотипувати на окремі групи хворих на БА. Метою є виділення основних фенотипів БА на підставі різних клінічних характеристик та генетичних маркерів для розуміння патофізіологічних основ хвороби та оптимізації лікувальних заходів [9, 10]. Фенотипування хворих на БА дозволяє індивідуалізувати підхід у діагностиці та лікуванні таких хворих. Диференційований підхід до хворих із БА за фенотипами, є надзвичайно важливим, адже допомагає не лише вчасно встановити вірний діагноз, але і правильно розпочати базисне лікування. Фенотипування БА відбувається за такими клінічними характеристиками як вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), коефіцієнт централізації жиру (КЦЖ), тривалість захворювання, тощо; патоморфологічними ознаками запалення у харкотинні чи бронхоскопічному матеріалі (рівень еозинофілів, нейтрофілів та ін.), відповіддю на лікування [11, 12].

Глюкокортикоїди (ГК) – найбільш ефективні протизапальні засоби, що широко застосовуються при БА. Дані препарати мають виражену протизапальну, десенсибілізуючу дію, зменшують секреторну активність бронхіальних залоз і покращують мукоциліарний транспорт. Механізми дії ГК при БА включають їх дію на клітинний транспорт (спрямовані на зменшення вмісту еозинофілів, базофілів, лімфоцитів, моноцитів в крові), порушення хемотаксису, зниження синтезу медіаторів і їх вивільнення, збільшення активності β-адренорецепторів і зниження проникності судинної стінки.

ГК дифундують через клітинні мембрани в цитоплазму та реалізують свої ефекти за допо-

могою зв'язування із специфічним цитоплазматичним ГР, який потім переноситься в ядро, зв'язується із специфічним сайтом ДНК та підсилює процеси транскрипції мРНК кодованої геном. На рибосомах транслюється мРНК, що призводить до синтезу білків-ферментів. Рецептори до ГК є практично у всіх тканинах [13].

ГР є досить функціонально варіабельним, і це може порушувати відповідь на терапію ГК, а також спричиняти побічні ефекти. Таким чином, ідентифікація різних варіантів гена ГР може допомогти в оцінці його ролі в розвитку та перебігу БА [14].

Ген ГР (Vcl1) розташований на довгому плечі хромосоми 5 (5q31) [15], має розміри ~80 kb і складається з 9 екзонів, які кодують три структурних і функціональних домена: структурний N-термінальний домен, що відповідає за функцію трансактивації; центральний домен, що зв'язується з ДНК елементів глюкокортикоїдної регуляції; і C-термінальний домен, що зв'язує ліганд [16]. На сьогодні встановлено асоціації Vcl1 поліморфізму із активністю гіпоталамо-гіпофізарно надниркової системи, БА, підвищенням ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів, із змінами ІМТ, підвищенням КЦЖ, інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією, ревматоїдним артритом [17].

За даними літератури спроби поєднати усі основні критерії фенотипування (клінічні: вік, початок хвороби, стать, наявність чи відсутність ожиріння; патофізіологічні: еозинофільне, нейтрофільне низькоінтенсивне імунне запалення; характер відповіді на лікування: достатня резистентність до терапії) в одній класифікації поки що не успішні. Найчастіше виділяють такі фенотипи БА: еозинофільна, нейтрофільна, БА з пізнім початком, аспіринчутлива, БА з ожирінням.

Більш детальна характеристика представлена W. C. Мооге та співавторами (2010), які провели кластерний аналіз результатів обстеження та лікування 726 дорослих хворих на БА та сформували 5 кластерів [18]. За їх даними, унікальним виявився кластер з 59 (8 %) осіб, який об'єднав переважно жінок віком 34–68 років (середній вік – 50 років) з ожирінням. БА переважно неатопічного характеру, з пізнім початком, що характеризувалася помірним зменшенням пікової об'ємної швидкості (ПОШ) та частим використанням іГК чи сГК для лікування загострень. сГК отримували 17 % таких хворих, і лише в 64 % із них після лікування вдалося досягти норми пікової швидкості видиху за до-



помогою трьох або більше медикаментів, одним з яких був ІГК у високих дозах [19].

У дослідженнях М. Amelink та ін. описано 3 кластери, які були виділеними за допомогою неієрархічного кластерного аналізу (K-means). Перший кластер склали пацієнти з тяжким еозинофільним запаленням. Другий кластер склали переважно жінки з ожирінням, з низьким рівнем еозинофілів в крові, частими симптомами. Третій кластер характеризувався низьким рівнем маркерів запалення, добрим контролем БА [20].

Кластерний аналіз видається більш досконалим видом виявлення фенотипу захворювання, тому що має багатогранну статистичну структуру, що розбиває сукупність об'єктів на однорідні групи та надає змогу їх більш детально класифікувати [21, 22].

Метою нашої роботи було проведення кластерного аналізу хворих на БА із її початком у дорослому віці із урахуванням ВсІ1 поліморфізму гена ГР.

#### Матеріали та методи

Обстежено 187 хворих на персистуючу БА, що перебували на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні КЗ СОР Сумської обласної клінічної лікарні. Пацієнтам проводились всі необхідні клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження згідно діючого наказу МОЗ України №868 від 08.10.2013 року та рекомендацій GINA. Рівень інтерлейкіну-6 у сироватці крові визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу на апараті „Stat Fax 303 Plus” (США) із використанням набору „ІФА- інтерлейкін-6” виробництва „УкрмедДон” (Україна). Вміст ІgЕ визначали методом імуноферментного аналізу з застосуванням моноклональних антитіл (ООО НПО «Альт», Росія). Визначення ВсІ1 поліморфізму проводилось за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів за методикою Fleury I. et. al. із модифікаціями. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS 21 statistica. Ми вираховували середні значення та стандартні відхилення даних. Для порівняння груп відповідно до умов використання застосували t-критерій Ст'юдента, критерій хі-квадрат. Критичним рівнем значущості приймали  $p < 0,05$ . Кластеризацію пацієнтів здійснювали за допомогою ієрархічного кластерного аналізу у вищезгаданій програмі з використанням якості критеріїв таких параметрів, як генетич-

ний фактор, вік, стать, ІМТ, КЦЖ, вміст ІЛ-6 та ІgЕ, тривалість захворювання, кількість еозинофілів та нейтрофілів, вміст холестерину, В-ЛП, ЛПНЩ, контроль БА, а також обсягу лікування (ІГК, сГК, В2-агоністами тривалої та короткої дії). Для ієрархічної кластеризації використали метод злиття, де для об'єднання використали спосіб міжгрупових зв'язувань.

#### Результати дослідження

Кластеризація хворих на БА дозволила виділити 3 субфенотипи.

#### Кластер 1 (n = 69): Алергічна бронхіальна астма

Практично третина всіх пацієнтів склали перший кластер, це були переважно жінки (71 %), середнього віку ( $46 \pm 1,2$  років), із початком БА у ранньому молодому віці, з переважно обтяженим алергологічним анамнезом (81,7 %). Виявлено підвищення рівня еозинофілів у 76,8 % та ІgЕ. У 88,4 % пацієнтів відмічалось зниження рівня ОФВ<sub>1</sub> у межах від 60 % до 80 % із середнім значенням ( $65,1 \pm 0,72$  %). Лікування пацієнтів даного кластеру переважно складалось із двох або більше контролюючих базисних медикаментів (середні або високі дози ІГК у комбінації з бета2-агоністами тривалої дії (БАТД) із додаванням сГК – для зменшення кількості денних та нічних симптомів та загострень). Більшість пацієнтів даного кластеру були гетерозиготами за ВсІ1 поліморфізмом гену ГР (рис.1).

#### Кластер 2 (n = 31): Пізня БА з ожирінням

Даний кластер включав найменшу кількість пацієнтів, його склали переважно жінки (67,7 %), віком від 40 до 60 років ( $51 \pm 1,8$  р. – середній вік хворих), із підвищеним ІМТ ( $32,8 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>). Спостерігалось ожиріння у 74,3 % пацієнтів, а зайва маса тіла (ЗМТ) – у 25,8 %. КЦЖ був підвищений у всіх пацієнтів даного кластеру. У більшості пацієнтів відмічалось підвищення рівня холестерину (77,4 %), В-ЛП (93,5 %) та ЛПНЩ (87,1 %). Прослідковувалось підвищення рівня нейтрофілів у 71 % пацієнтів, а рівень еозинофілів був у межах норми у 69,1 % пацієнтів. У всіх пацієнтів відмічалось зниження рівня ОФВ<sub>1</sub> нижче 60 % з середнім значенням ( $47 \pm 0,9$  %). Даний кластер включав пацієнтів із частими загостреннями та тяжким неконтрольованим перебігом на фоні базисного лікування ІГК, бета2-агоністами тривалої дії та сГК. Більшість пацієнтів (74,2 %) були гомозиготами за мінорним алелем за ВсІ1 поліморфізмом гену ГР (рис.1).



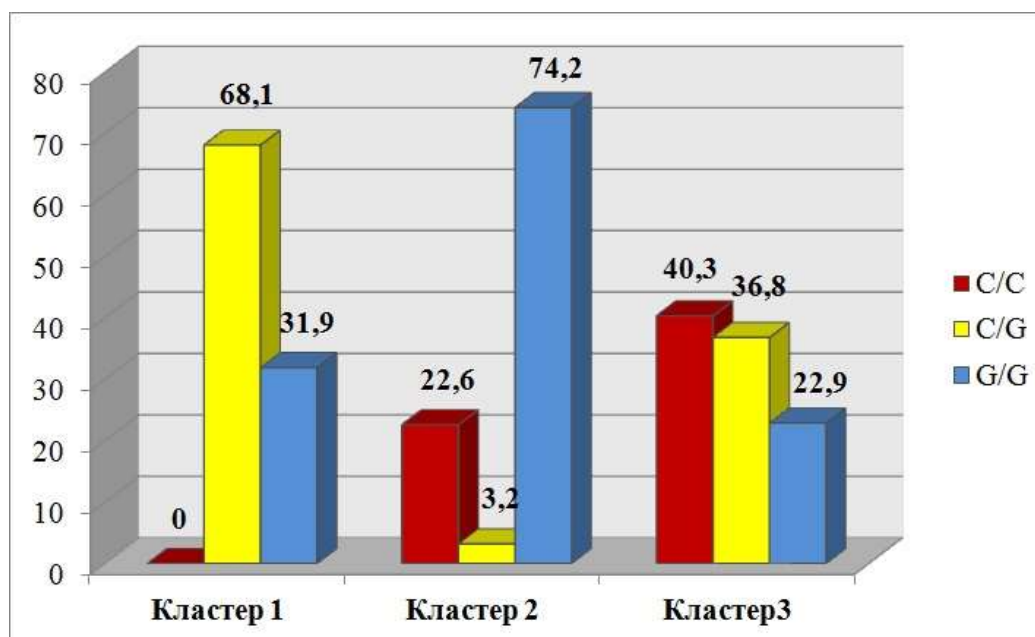


Рисунок 1 – Частота генотипів досліджуваного Bcl1 поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

#### Третій кластер (n = 87): Неалергічна БА

Третій кластер складався переважно із чоловіків (78 %), з початком БА у ранньому молодому віці. У 89,7 % пацієнтів був відсутній спадковий фактор. Більшість (67,8 %) пацієнтів мали НМТ ( $21,4 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>), та КЦЖ – у 74,7 %. У даному кластері лабораторні показники, а саме: кількість еозинофілів (87,4 %) та кількість нейтрофілів (74,7 %) були у межах норми. У 36,5 % пацієнтів відмічалось нормальне ОФВ<sub>1</sub>, а у 53,2 % пацієнтів – рівень ОФВ<sub>1</sub> був у межах від 60 % до 80 %. У даному кластері 36,8 % пацієнтів були гетерозиготами за Bcl1 поліморфізмом гену ГР, а 40,3 % – гомозиготами за основним алелем (рис.1).

Більш детальна клінічна та лабораторна характеристика кожного кластеру наведена у табл.1 та 2, а середні значення кількісних ознак кожного кластеру наведено у табл. 3.

#### Обговорення результатів

БА, може розглядатися як клінічний синдром, що характеризується варіабельністю експресії захворювання та тяжкістю перебігу. На даному етапі, лікування БА базується на використанні покрокового призначення базисних та контролюючих медикаментів відповідно до тяжкості перебігу захворювання. Цей традиційний підхід не дозволяє персоніфікувати підхід до пацієнтів і не враховує фенотипових характери-

стик цього гетерогенного захворювання, що може бути надзвичайно важливим аспектом у лікуванні пацієнтів із тяжким перебігом БА або резистентними формами захворювання.

В основному ідентифікація субфенотипів БА у проведених дослідженнях здійснювались 2-ма шляхами:

1. Базуючись на фенотипових клінічних характеристиках пацієнтів
2. Шляхом вивчення патобіологічних відмінностей у харкотинні або бронхоскопічних зразках.

Більш детальна характеристика представлена W. С. Мооге та співавторами (2010), які провели кластерний аналіз результатів обстеження та лікування 726 дорослих хворих на БА та сформували 5 кластерів [18]. За їх даними, унікальним виявився кластер з 59 (8 %) осіб, який об'єднав переважно жінок віком 34–68 років (середній вік – 50 років) з ожирінням. БА переважно неатопічного характеру, з пізнім початком, що характеризувалася помірним зменшенням пікової об'ємної швидкості (ПОШ) та частим використанням ІГК чи СГК для лікування загострень. СГК отримували 17 % таких хворих, і лише в 64 % із них після лікування вдалося досягти норми пікової швидкості видиху за допомогою трьох або більше медикаментів, одним з яких був ІГК у високих дозах [19].

Таблиця 1 – Клінічна характеристика трьох субфенотипів БА

Показники	Кластер 1 (n = 69)	Кластер 2 (n = 31)	Кластер 3 (n = 87)	P-Value
<b>Генетичний фактор, %</b>				< 0,01
Наявний	81,25 (56)	67,7 (21)	10,3 (9)	
Відсутній	18,8 (13)	32,3 (10)	89,7 (78)	
<b>Вік, %</b>				< 0,05
25–44 років	20,3 (14)	9,7 (3)	35,6 (31)	
44–60 років	72,5 (50)	77,4 (24)	57,5 (50)	
60–75 років	7,2 (5)	12,9 (4)	6,9 (6)	
<b>Стать, %</b>				< 0,01
Жіноча	71 (49)	67,7 (21)	21,8 (19)	
Чоловіча	29 (20)	32,3 (10)	78,2 (68)	
<b>ІМТ, %</b>				< 0,01
НМТ	55 (38)	0 (0)	67,8 (59)	
ЗМТ	11,6 (8)	25,8 (8)	17,2 (15)	
Ожиріння	33,4 (23)	74,2 (23)	15 (13)	
<b>КЦЖ, %</b>				< 0,01
у нормі	55 (38)	0 (0)	74,7 (65)	
Підвищений	45 (31)	100 (31)	25,3 (22)	
<b>Тривалість захворювання, %</b>				< 0,01
< 10 років	29 (20)	0 (0)	62 (54)	
10-20 років	39 (27)	6,5 (2)	23 (20)	
> 20 років	32 (22)	93,5 (29)	15 (13)	
<b>Тривалість використання ГКС, %</b>				< 0,01
не приймає	1,5 (1)	0 (0)	10,3 (9)	
< 5 років	59,4 (41)	3,2 (1)	78,2 (68)	
5–10 років	34,8 (24)	9,7 (3)	6,9 (6)	
> 10 років	4,3 (3)	87,1 (27)	4,6 (4)	
<b>Контроль БА, %</b>				< 0,01
контрольована	0 (0)	0 (0)	22,9 (20)	
частково контрольована	92,8 (64)	0 (0)	73,6 (64)	
не контрольована	7,2 (5)	100 (31)	3,5 (3)	
<b>Рівень ОФВ1, %</b>				< 0,01
> 80 %	0 (0)	0 (0)	36,8 (32)	
60–80 %	88,4 (61)	0 (0)	52,9 (46)	
< 60 %	11,6 (8)	100 (31)	10,3 (9)	

Примітка: n – кількість пацієнтів

У дослідженнях M. Amelink та ін. описано 3 кластери, які були виділеними за допомогою неієрархічного кластерного аналізу (K-means). Перший кластер склали пацієнти з тяжким еозинофільним запаленням. Другий кластер склали переважно жінки з ожирінням, з низьким рівнем еозинофілів в крові, частими симптомами. Третій кластер характеризувався низьким

рівнем маркерів запалення, добрим контролем БА [20].

Кластерний аналіз видається більш досконалим видом виявлення фенотипу захворювання, тому що має багатогранну статистичну структуру, що розбиває сукупність об'єктів на однорідні групи та надає змогу їх більш детально класифікувати [21, 22].



Таблиця 2 – Лабораторна характеристика трьох субфенотипів БА

<b>Рівень ІЛ-6, %</b>				<b>&gt; 0,05</b>
0–39 пг/мл	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
40–79 пг/мл	53,6 (37)	0 (0)	93,1 (81)	
79–200 пг/мл	46,4 (32)	100 (31)	6,9 (6)	
<b>Рівень ІgЕ, %</b>				<b>&gt; 0,05</b>
< 25 МО/мл	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
26–200 МО/мл	52,2 (36)	0 (0)	89,7 (78)	
> 200 МО/мл	47,8 (33)	100 (31)	10,3 (9)	
<b>Кількість еозинофілів, %</b>				<b>&lt; 0,01</b>
у нормі	23,2 (16)	67,7 (21)	87,4 (76)	
Підвищена	76,8 (53)	32,3 (10)	12,6 (11)	
<b>Кількість нейтрофілів, %</b>				<b>&lt; 0,01</b>
у нормі	62,3 (43)	29 (9)	74,7 (65)	
Підвищена	37,7 (26)	71 (22)	25,3 (22)	
<b>Рівень холестерину, %</b>				<b>&lt; 0,05</b>
у нормі	45 (31)	22,6 (7)	54 (47)	
Підвищений	55 (38)	77,4 (24)	46 (40)	
<b>Рівень В-ЛПН, %</b>				<b>&lt; 0,01</b>
у нормі	27,5 (19)	6,5 (2)	37,9 (33)	
Підвищений	72,5 (50)	93,5 (29)	62,1 (54)	
<b>Рівень ЛПНЦ, %</b>				<b>&lt; 0,01</b>
у нормі	45 (31)	12,9 (4)	54 (47)	
Підвищений	55 (38)	87,1 (27)	46 (40)	

Примітка: n – кількість пацієнтів

Більшість досліджень присвячених вивченню клінічних фенотипів БА, підтверджували диференціювання кластерів на основі наявності атонії та вікових аспектах [23, 24, 25].

Деякі дослідження продемонстрували еозинофільний та не еозинофільний тип запалення [26, 27], як основу для фенотипування та пода-

льшого керівництва для лікування БА. Визначення рівня еозинофілів у харкотинні є корисним методом для менеджменту глюкокортикоїдної терапії, але проведення такого клінічного тесту інколи буває дуже складним на практиці, враховуючи до уваги контингент пацієнтів [28].

Таблиця 3 – Середні значення кількісних ознак кожного кластеру

Показники	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
Вік хворого, роки	46 ± 1,2	51 ± 1,8	43 ± 1,2
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,2 ± 0,7	32,8 ± 0,9	21,4 ± 0,4
Нейтрофіли, %	65 ± 1,4	80 ± 1,7	63 ± 1,5
Еозинофіли, %	8 ± 0,7	5 ± 1,2	3,9 ± 0,4
ІЛ-6, пг/мл	94 ± 5,4	133 ± 5,7	60 ± 2,3
ІgЕ, МО/мл	1278 ± 157	2688 ± 109	410 ± 87,8
Тривалість захворювання, роки	15 ± 0,5	29 ± 1,6	7 ± 0,8
Тривалість використання ГКС, роки	5 ± 0,4	17 ± 1,5	3 ± 0,3
ОФВ1, %	65 ± 0,7	47 ± 0,9	74 ± 0,9





Вимірювання FeNO у видихуваному повітрі може бути корисним біомаркером для прогнозування загострення БА або наявного активного запалення у дихальних шляхах, але даний метод ще не доступний у рутинній практиці лікарів та має свої обмеження [29].

Тобто на даному етапі, продовжуючи активний пошук специфічних біомаркерів, котрі б дозволяли якомога досконаліше охарактеризувати фенотипи БА, що у свою чергу дозволить

#### Висновки

Кластерний аналіз дорослих пацієнтів із початком БА у дорослому віці продемонстрував наявність трьох субфенотипів БА: алергічна БА (n = 69); пізня БА з ожирінням (n = 31); неалергічна БА (n = 87). Дані кластери визначались статевими відмінностями, перебігом та контро-

#### Перспективи подальших досліджень

Розмежування даних субфенотипів дозволить індивідуалізувати підхід до діагностики та

розробити конкретні алгоритмічні підходи лікування БА.

У нашому дослідженні проведено кластеризування 187 хворих на БА, використовуючи базові клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження пацієнтів, доступним у рутинній практиці лікаря-пульмонолога.

На основі отриманих результатів отримано 3 основні кластери, що відповідають основним субфенотипам БА, за літературними даними.

лем БА, показниками ФЗД, ІМТ, запальними маркерами, а також генетичним фактором. Кластер 1 відзначився наявністю генотипу CG у 68,1 % пацієнтів, Кластер 2 – наявністю генотипу GG у 74,2 % пацієнтів, Кластер 3 – наявністю генотипу CC у 40,3 % пацієнтів.

лікування БА у майбутньому та потребує подальшого вивчення із збільшенням кількості пацієнтів та обсягу лабораторних обстежень.

#### References (список літератури)

1. Yaroshhuk LB [Mozhlyvosti prognozuvannya ta faktory ryzyku tyazhкого perebigu bronxialnoyi astmy u ditej]. *Astma ta alergiya*. 2015;2:47–52
2. Tolox OS, Rudny`cz`ka ND, Chulovs`ka UB. [Geterogennist bronxialnoyi astmy ta vybir terapevtychnoyi taktyky]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2015;7:17–26.
3. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction. *Am. J. resp. crit. care med*. 2013;187:1016–1017.
4. Small I. Practical approach to managing exercise-induced asthma in children and adult. *Primary care Resp. J*. 2013;22 (1):126-129.
5. Weiler JM. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2010;105: 47.
6. Besh LV. [Bronxialna astma ta infekciya: chy isnuye zvyazok mizh nymy]. *Zdorov'ya Ukrayiny*. 2010;3:28.
7. Perceva TO, Nud`ga NP. [Tolerantnist` do fizychnyx navantazhen u xvoryx na bronxialnu astmu z pidvyshhenoyu masoyu tila ta ozhyrinnyam]. *Astma ta Alergiya*. 2010;34:13–17.
8. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2015). <http://www.ginasthma.org/>. Accessed 21 Mar 2016.
9. Ducharme, FM. Steroid responsiveness and wheezing phenotypes. *Paediatr. Respir. Rev*. 2011;12:170–176.
10. Weatherall MM. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur. Respir. J*. 2009;34:812–818.
11. Boulet LP. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev. Respir. Med*. 2011;5:377–393.
12. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010;181:315–323
13. Orlovskij MA. [Allelnyj polymorfizm receptora glyukokortykoydnyx gormonov NR3C1 (GR): ot molekulyarnoj byologyy k klynyke]. *Biopolymers and Cell*. 2012; 28(5): 338–351.
14. Fleury I, Patrick Beaulieu P, Primeau M. et al. Characterization of the BclII Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene. *Clin. Chem*. 2003;49(9):1528–1531.
15. Encio IJ, DeteraWadleigh S.D. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. *J. Biol. Chem*. 1991;266:7182–7188.



16. Zhdanova MV. Vyvchennya BclI polimorfizmu gena glyukokortykoyidnogo receptora u ditej z bronxialnoyu astmoyu. *Pediatrychna farmakologiya*. 2006;2:61–63.
17. Prystupa LN, Kmyta VV, Savchenko OV. [BclI polimorfizm gena glyukokortykoyidnogo receptora: asociaciya z antropometrychnymy ta metabolichnymy pokaznykamy]. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2013;1(2):121–130.
18. Radchenko OM. [Fenotypuvannya bronxialnoyi astmy: znachennya dlya klinichnoyi praktyky] *Astma ta alergiya*. 2012;4:46–50.
19. Perceva TA, Nud'ga NP. [Astma ta ozhyrinnya: Yakyj zvyazok?] / T. A. Perceva, N. P. Nud'ga. *Ukr. pul'monolog. zhurn.* 2011;1:61–64.
20. Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, van Tilburg PM et al. Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy*. 2013;68:674–680.
21. Radchenko OM, Slaba OR. [Fenotyp bronxialnoyi astmy z ozhyrinnyam]. *Astma ta alergiya*. 2014;2:19–21
22. Nenashева NM. [Fenotypy bronxialnoyi astmy ta vybir terapiyi]. *Praktychna pulmonologiya*. 2014;2:2–11.
23. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG. for the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Features of severe asthma in school age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1218–1225.
24. Panhuysen CIM, Vonk JM, Koeter GH, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Adult patients may outgrow their asthma: a 25 year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1267–1272.
25. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest* 2003;124:1318–1324.
26. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age of onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:101–108.
27. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau J, Gibbs RL, Chu HW. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001–1008.
28. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1715–1721.
29. Wedes S, Khatri S, Zhang R, W Wu, Comhair SAA, Wenzel SE, Teague WG, Israel E, Erzurum SC, Hazen SL. Noninvasive markers of airway inflammation in asthma. *Clin Translational Sci* 2009;2:112–117.
30. Nasledov A. SPSS 19: profesionalnyj statystychnyj analiz danyx. – Spb.: Piter, 2011. – 400 s.

(received 29.08.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 29.08.2017, опубліковано 29.09.2017)

