

Новый взгляд на фенотипы бронхиальной астмы (обзор литературы)

С.Ю. Чикина

Известно, что течение бронхиальной астмы (БА) может быть различным, причем в 5–10% случаев наблюдается рефрактерная БА, которая плохо контролируется даже на фоне максимального объема терапии. В патогенезе БА задействованы физиологические, морфологические и молекулярные механизмы. В связи с этим очевидной стала целесообразность выделения фенотипов БА (клинических вариантов, или “портретов”), установление которых позволило бы прогнозировать эффективность различных видов терапии.

Одним из оригинальных решений указанной задачи явилось применение кластерного анализа для разграничения клинических фенотипов БА. Кластерный анализ основан на многофакторном математическом анализе с количественным определением сходства показателей отдельных индивидуумов в конкретной популяции и группированием этих лиц в кластеры по принципу наиболее тесного сходства внутри группы и существенных различий между группами. Такой метод является наиболее объективным и позволяет избежать многих систематических, субъективных ошибок.

В 2008 г. была опубликована работа P. Haldar et al., в которой кластерный анализ использовали в популяциях больных БА легкого или среднетяжелого течения и больных рефрактерной БА [1]. Первая популяция включала 184 больных, отобранных в первичном (амбулаторном) звене здравоохранения, вторая популяция насчитывала 187 больных, госпитализированных в клинику по поводу рефрактерной БА, диагноз которой выставлялся в соответствии с критериями Американского торакального общества (ATS, 2000) [2]. Кроме того, в исследование была включена третья популяция – 68 больных БА, которые не соблюдали рекомендации по лечению (из них у 59 (86,7%) БА соответствовала критериям рефрактерной).

Популяция больных из первичного (амбулаторного) звена здравоохранения разделилась на 3 кластера (рисунок, а):

- **кластер 1:** больные с ранним началом атопической БА, с признаками бронхиальной обструкции, клиническими проявлениями БА и эозинофильным воспалением в дыхательных путях. В клиническом отношении в этой когорте было гораздо больше случаев обострений и госпитализаций по поводу обострений БА с необходимостью назначения системных глюкокортикостероидов (СГКС), чем в других группах;
- **кластер 2:** больные БА, страдающие ожирением, в основном женщины, с клиническими проявлениями БА, но

с отсутствием эозинофильного воспаления в дыхательных путях;

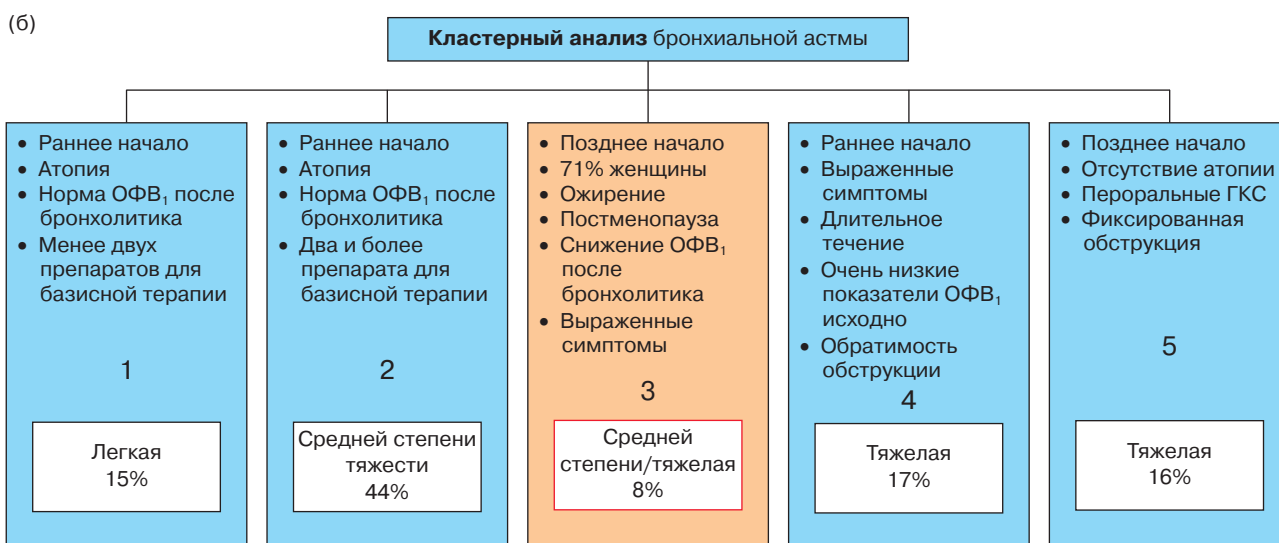
- **кластер 3:** больные с доброкачественным течением БА с минимальными клиническими проявлениями. У многих из этих больных симптомы БА и признаки воспаления в дыхательных путях вообще отсутствовали, а показатели легочной функции не выходили за пределы нормальных значений. У 58% больных в этом кластере в период исследования даже не определялась бронхиальная гиперреактивность. Соответственно, в этом кластере отмечалась наименьшая частота госпитализаций и тяжелых обострений за предшествующий год.

В популяции больных рефрактерной БА, отобранной в стационаре, было выделено 4 кластера:

- **кластеры 1 и 2** были такими же, как и аналогичные кластеры в популяции первичного звена. Таким образом, атопическая БА с ранним началом и незозинофильная БА у пациентов с ожирением распространены при любой тяжести заболевания. В кластере с атопической БА с ранним началом заболевания были более выраженными бронхиальная обструкция, клинические проявления и эозинофильное воспаление в дыхательных путях, даже при применении высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС). В группе больных с рефрактерной атопической БА с ранним началом чаще встречались нарушения режима терапии за предшествующие 12 мес, чем при других фенотипах рефрактерной БА;
- **кластеры 3 и 4** были специфичными для указанной популяции и отличались значительным несоответствием степени эозинофильного воспаления в дыхательных путях и выраженности клинических симптомов. Кластер 3 включал больных с ранним началом БА с выраженными симптомами при минимальной степени эозинофильного воспаления. Кластер 4 включал больных с выраженным эозинофильным воспалением, но с минимальными клиническими проявлениями, с поздним началом БА, преобладали мужчины.

В третьей популяции больных, не выполнявших назначения врачей, было выделено 3 кластера, совпадавших с кластерами в популяции стационарных больных рефрактерной БА. При этом у больных с продукцией мокроты отмечалось достоверно меньшее число тяжелых обострений ($0,38 \pm 0,13$ по сравнению с $3,53 \pm 1,18$ обострения на 1 пациента в год), поскольку изменения в лечении у них основывались на мониторинговании эозинофилии мокроты, однако различий в применении ГКС по сравнению с другими группами выявлено не было. Кроме того, коррекция лечения в соответствии с уровнем эозинофилии мокроты

Светлана Юрьевна Чикина – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ пульмонологии ФМБА России.



Фенотипы ("портреты") больных БА по P. Haldar et al. [1] (a) и W.C. Moore et al. [3] (б). ГКС – глюкокортикостероиды, ИМТ – индекс массы тела, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

позволила у больных с ранним началом БА и преобладанием клинических проявлений снизить дозу ГКС (средняя разница эквивалентна 1,829 мкг беклометазона, 95% доверительный интервал 307–349 мкг) без утраты контроля над заболеванием.

Было подчеркнуто, что точность дискриминантной функции этой статистической модели, с которой указанная модель позволяла определить принадлежность больного к

конкретному кластеру, составила 94,6% для популяции пациентов первичного звена и 96,8% для популяции стационарных больных [1].

Двумя годами позже W.C. Moore et al. было проведено аналогичное исследование, в котором были проанализированы данные двух групп больных: с рефрактерной БА согласно критериям ATS (2000) и с БА, не имевшей критериев рефрактерного течения [3]. В кластерный анализ было

включено 34 показателя, отобранных из 628, которые охватывали широкий спектр данных: демографических (возраст, пол, раса), анамнестических (длительность заболевания и возраст начала болезни), клинических (тяжесть по принятой классификации, симптомы, медикаментозное лечение, потребность в медицинской помощи), физиологических (легочная функция, атопия), а также не относящихся непосредственно к БА, но влияющих на ее течение (курение, инфекции легких и придаточных пазух носа).

В анализ было включено 726 больных в возрасте 12 лет и старше, у 304 из которых БА соответствовала критериям рефрактерной. В результате было выделено 6 кластеров, но последний был очень небольшим по численности (рисунок, б).

Кластер 1 включил 110 больных (15% общей популяции). В основном это были молодые женщины с ранним (в детском возрасте) началом атопической БА, с нормальной легочной функцией. Сорок процентов этих больных не получали поддерживающей терапии, а те, кто получал регулярное лечение, принимали не более двух препаратов для поддержания контроля над заболеванием, чаще всего комбинацию ингаляционных ГКС (ИГКС) и длительнодействующих β_2 -агонистов. Пациенты, вошедшие в этот кластер, редко обращались за медицинской помощью по поводу БА, около 70% из них в течение предшествующего года не нуждались в экстренной и неотложной помощи, назначении СГКС и госпитализациях. В то же время 30–40% больных ежедневно испытывали симптомы БА и имели потребность в средствах для их купирования. Учитывая, что в этот кластер вошли наиболее молодые и, следовательно, наиболее активные лица, вероятно, что симптомы БА у них могли провоцироваться физической нагрузкой.

Кластер 2 был самым многочисленным (321 больной, или 44% от общей популяции) и состоял из пациентов более старшего возраста, из которых 2/3 были женщины с атопической БА, начавшейся преимущественно в детском возрасте. Исходная легочная функция у подавляющего большинства пациентов (94%) была практически нормальной (у 65% больных объем форсированного выдоха в 1-ю секунду ($ОФВ_1$) >80% от должного) или возвращалась к нормальным значениям после ингаляции бронхолитика. По сравнению с пациентами кластера 1 больные этого кластера применяли больше лекарственных препаратов, причем поддерживающая терапия отсутствовала редко (26%), а 29% больных получали одновременно три и более препарата; 28% больных получали высокие дозы ИГКС. Выраженность симптомов БА и потребность в короткодействующих бронхолитиках были такими же, что и у больных кластера 1.

Кластер 3 – самый небольшой (59 больных, или 8% от всей популяции), состоял преимущественно из женщин старшего возраста (34–68 лет, в среднем 50 лет) с избыточной массой тела (у 58% больных индекс массы тела >30 кг/м²), с поздним началом БА (позже 23-летнего возраста) и нечастой атопией в анамнезе (64% больных). Несмотря на меньшую длительность течения БА по сравнению с таковой в других кластерах, у этих больных была более выраженная бронхиальная обструкция (у 71% больных $ОФВ_1$ был <80% от должного), и только у 64% больных после ингаляции бронхолитика этот показатель достигал нормы. Более половины больных получали регулярную терапию тремя и более препаратами, одним из которых был

ИГКС в высоких дозах; 17% регулярно принимали СГКС. В этом кластере у больных была выше потребность в медицинской помощи (особенно в курсах СГКС), более выраженные ежедневные симптомы БА, которые не соответствовали степени тяжести бронхиальной обструкции. Выделение данного кластера позволило подтвердить взаимосвязь между ожирением, выраженностью клинических проявлений БА и потребностью в медицинской помощи, которая была обнаружена P. Haldar et al.

Кластеры 4 и 5 включили остальных 33% больных БА, примерно поровну в каждом кластере. Приблизительно у 70% больных (n = 120) кластера 4 и у 80% больных (n = 116) кластера 5 была рефрактерная БА. В кластере 4 было поровну мужчин и женщин, 72% больных страдали БА с детства, 83% имели атопическую БА. В кластере 5 преобладали женщины (63%), у 69% пациентов БА началась поздно, атопия встречалась реже (66%). Продолжительность БА в кластере 5 была больше, чем в кластере 4.

У больных кластера 4 наблюдалась тяжелая бронхиальная обструкция ($ОФВ_1$ 57% от должного), но у 40% больных после максимальной бронходилатации (600–800 мкг салбутамола) этот показатель возвращался к норме. У пациентов в кластере 5 бронхиальная обструкция была еще более выраженной ($ОФВ_1$ 43% от должного), и даже после максимальной бронходилатации у 94% больных этот показатель оставался <80% от должного.

В обоих кластерах 55–70% больных получали не менее трех противоастматических препаратов, 60–80% больных – высокие дозы ИГКС. У больных кластера 5 чаще, чем у больных кластера 4, в схеме терапии применялись СГКС (47 и 39% случаев соответственно). Потребность в медицинской помощи в этих кластерах была одинаковой: в предшествующий год около половины больных получали три и более курса СГКС, 25% пациентов были госпитализированы по поводу тяжелого обострения БА, около 40% больных когда-либо за свою жизнь направлялись по поводу БА в отделение интенсивной терапии. Примерно 70% больных в обоих кластерах ежедневно испытывали симптомы БА и имели низкое качество жизни.

Кластер 6 состоял из 31 больного с фенотипом, занимавшим промежуточное положение между кластерами 4 и 5 как по возрасту и частоте атопии, так и по обратимости бронхиальной обструкции.

Во всех кластерах число **сопутствующих заболеваний** возрастало по мере увеличения тяжести БА и возраста больных. В кластерах 3 и 5 самой высокой была частота гипертонической болезни и патологии придаточных пазух носа. Пневмония чаще диагностировалась в кластерах 4 и 5, т.е. у больных с наиболее выраженной бронхиальной обструкцией и получавших частые курсы СГКС. Пациенты кластеров 3–5 чаще жаловались на проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни независимо от наличия ожирения, что позволило предположить ее связь с тяжестью БА.

Неинвазивные показатели воспаления в дыхательных путях (эозинофилия крови и мокроты, иммуноглобулин E (IgE) и оксид азота в выдыхаемом воздухе, бронхиальная гиперреактивность) измерялись только у небольшой группы больных и поэтому не были включены в кластерный анализ, однако эти показатели существенно не различались в разных кластерах. Уровень IgE был самым высоким в

кластерах 1, 2 и 4 и самым низким – в кластерах 3 и 5. Бронхиальная гиперреактивность в тесте с метахолином была более выраженной в кластерах 4 и 5 и менее – в кластере 3. Процент воспалительных клеток в мокроте был самым высоким в кластерах 3–5, но если в кластерах 3 и 4 преобладали эозинофилы, то в кластере 5 – нейтрофилы.

Разделение больных на кластеры определялось в первую очередь легочной функцией (ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких и их отношение) до и после ингаляции бронхолитика, возрастом начала БА, полом, продолжительностью заболевания, частотой применения β_2 -агонистов и дозами ГКС. При использовании в качестве дискриминантных таких показателей, как добронходилатационный и постбронходилатационный ОФВ₁ и возраст начала заболевания, кластерная принадлежность была определена у 80% больных данной популяции. Таким образом, клинический фенотип БА можно определить на основании простых клинических признаков.

Обсуждение

Оба исследования имели общую цель – усовершенствовать классификацию тяжести БА и описать клинические фенотипы, отражающие гетерогенность болезни в целом и патофизиологические особенности разных вариантов БА.

Данные исследования P. Haldar et al. представляют первый мировой опыт в применении кластерного анализа для выделения клинических фенотипов БА [1]. Полученные таким образом кластеры отразили клинически значимые различия в течении заболевания и показали преимущества мониторинга выраженности эозинофильного воспаления для оценки степени контроля заболевания и последующей коррекции противовоспалительной терапии. W.C. Moore et al. включили в анализ большую популяцию больных и использовали больше показателей, влияющих на характер течения БА [3].

В целом кластеры, описанные в этих двух исследованиях, имеют много общего, но между ними есть и существенные различия. Так, при обоих вариантах кластерного анализа выделена группа больных с ожирением, более старшего возраста, преимущественно женщин, у которых БА началась позже и атопия встречается реже (кластер 2 в исследовании P. Haldar et al. и кластер 3 в исследовании W.C. Moore et al.). На долю таких больных приходится около 10% случаев тяжелой БА. Наличием незозинофильной БА у больных с ожирением может объясняться по крайней мере часть случаев резистентной БА: неэффективность терапии обусловлена незозинофильным характером воспаления в дыхательных путях.

В обеих работах также описан фенотип тяжелой БА с поздним началом, менее значимой атопией и выраженной бронхиальной обструкцией, но в исследовании W.C. Moore et al. у таких больных (кластер 5) отмечалось повышенное количество нейтрофилов в мокроте [3].

Фенотипы атопической БА также различались в этих исследованиях. P. Haldar et al. описали два фенотипа (кластера) тяжелой атопической БА, которые различались по уровню эозинофилии мокроты и выраженности симптомов, при этом больные с рефрактерным течением атопической БА хуже соблюдали врачебные рекомендации, что сопровождалось более частым неконтролируемым тече-

нием эозинофильного воспаления в дыхательных путях. Был сделан вывод, что стратегии, способствующие улучшению соблюдения пациентами врачебных рекомендаций, должны иметь особое значение в ведении таких больных [1]. В отличие от этих авторов W.C. Moore et al. выделили 3 кластера больных с атопической БА (кластеры 1, 2 и 4), у которых были разные степени бронхиальной обструкции, ответ на бронхолитики, потребность в лекарственных препаратах и в медицинской помощи в целом и выраженность клинических проявлений заболевания. Возможно, эти кластеры отражают три степени тяжести аллергического фенотипа БА. Особенно ценно то, что результаты W.C. Moore et al. позволяют выявлять фенотип тяжелой атопической БА (кластер 4) без подсчета эозинофилов в мокроте [3].

Таким образом, в условиях первичного звена здравоохранения у больных с легким или среднетяжелым течением атопической БА с ранним началом или с доброкачественной БА, когда клинические проявления соответствуют выраженности воспаления в дыхательных путях, при назначении лечения можно ориентироваться только на клинические проявления заболевания [1].

У больных с рефрактерной БА и у больных БА в сочетании с ожирением клинические проявления преобладают, а признаки эозинофильного воспаления могут отсутствовать, при этом симптомы БА могут иметь неаллергическую природу. Подобная ситуация часто сопровождается недостаточной эффективностью ГКС, что приводит к необоснованному повышению их доз. С другой стороны, при фенотипе БА с преобладанием эозинофильного воспаления, но с незначительными клиническими симптомами может быть назначен недостаточный объем противовоспалительной терапии, что способствует неконтролируемому течению эозинофильного воспаления и высокому риску тяжелых обострений БА в будущем [1].

Оба исследования продемонстрировали гетерогенность фенотипов БА и позволили предположить различия в патофизиологических механизмах БА в разных клинических ситуациях. Чтобы понять, как описанные кластеры можно использовать в реальной клинической практике, необходимы дальнейшие исследования и усовершенствование систем мониторинга.

Список литературы

1. Haldar P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 178. P. 218.
2. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. P. 2341.
3. Moore W.C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 181. P. 315. ●

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма» авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами. Согласно договоренности между ООО «Новартис Фарма» и авторами статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.