

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

УДК 616.248

**ХАРЕВИЧ**  
**Ольга Николаевна**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.25 – пульмонология

Минск 2015

Работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»

- Научный руководитель:** **Лаптева Елена Анатольевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пульмонологии и фтизиатрии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
- Официальные оппоненты:** **Царев Владимир Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»
- Камышников Владимир Семенович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
- Оппонирующая организация:** Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «24» ноября 2015 г. в 14-00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.15.01 при государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» по адресу: ул. П. Бровки, 3, к. 3, г. Минск, 220013. E-mail: dissovet@tut.by. Телефон (8-017) 292-60-72.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Автореферат разослан «23» октября 2015 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент

М.В. Штонда

## **ВВЕДЕНИЕ**

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении астмы в последние годы, которые привели к снижению смертности и инвалидности вследствие данного заболевания, ведение пациентов с тяжелым течением болезни, сопровождающимся персистирующими симптомами, частыми обострениями и резким снижением качества жизни пациентов, до сих пор представляет собой трудную задачу и остается нерешенной проблемой во всем мире, поскольку патофизиологические механизмы развития тяжелой астмы и факторы, приводящие к более тяжелому течению заболевания, до настоящего времени не вполне ясны [Bateman, E.D. et al., 2006; D.R. Taylor et al., 2008; J. Bousquet et al., 2010; K.F. Chung et al., 2014]. В последние годы большое внимание уделяется гетерогенности тяжелой астмы, связанной с разнообразием как клинических проявлений, так и патогенетических особенностей заболевания, что стало основанием для поиска возможностей выделения отдельных подгрупп, или фенотипов, заболевания, имеющих различные клиничко-патофизиологические характеристики [S.E. Wenzel, 2006; P. Haldar, 2008; W.C. Moore et al., 2010, J. Corren, 2013; GINA, 2014; C. Newby et al., 2014]. Предполагается, что пациенты с разными фенотипами могут по-разному отвечать на стандартную терапию [S. Gonem et al., 2011], поэтому фенотипирование пациентов с тяжелой астмой позволит индивидуализировать базисную терапию пациентов с тяжелым течением заболевания. Однако единой точки зрения относительно критериев для идентификации фенотипов тяжелой астмы, а также клинической значимости фенотипирования пациентов с тяжелым течением заболевания в настоящее время нет.

Таким образом, выбор направления исследования обусловлен необходимостью дальнейшего изучения патогенетических особенностей тяжелой астмы, а также патофизиологических основ ее гетерогенности и наличия отдельных фенотипов заболевания, что будет способствовать поиску возможностей для оптимизации тактики ведения пациентов с тяжелой астмой.

### **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

#### **Связь работы с научными программами (проектами) и темами**

Диссертационная работа выполнена в рамках задания 1.2.25 «Изучить особенности патогенеза тяжелой бронхиальной астмы и разработать дифференцированный алгоритм лечебных мероприятий на этапах прогрессирования болезни» ГПНИ «Медицина и фармация» (№ госрегистрации 20110795 от 13.05.2011 г., срок выполнения 2011-2013 гг.).

Тема диссертации соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 гг. (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12

апреля 2010 г. №585, пункт 4.2. Новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний).

### **Цель и задачи исследования**

**Цель:** повысить эффективность диагностических мероприятий у пациентов с тяжелой астмой на основе выявления клинико-патогенетических паттернов различных фенотипов заболевания.

### **Задачи исследования:**

1. Выявить особенности клинических, структурно-функциональных, иммунологических нарушений и характера воспаления в дыхательных путях у пациентов с тяжелой астмой в сравнении с пациентами с более легким течением заболевания.

2. Выделить клинические фенотипы тяжелой астмы.

3. Определить клинико-патофизиологические характеристики фенотипа тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией и фенотипа тяжелой лабильной астмы и разработать дифференциально-диагностические критерии данных фенотипов.

4. Установить клиническую и прогностическую значимость выделения фенотипа тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией и фенотипа тяжелой лабильной астмы.

5. Установить клинико-патогенетические особенности течения заболевания при сочетании тяжелой астмы и ХОБЛ.

### **Научная новизна**

Выявлены характерные клинико-функциональные, цитологические и иммунологические особенности тяжелой астмы по сравнению с более легкими формами заболевания, что позволило уточнить некоторые аспекты патогенеза тяжелой астмы.

Выделены два различных фенотипа тяжелой астмы – фенотип тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией и фенотип тяжелой лабильной астмы. Дана клинико-патофизиологическая характеристика фенотипов тяжелой астмы, установлен различный ответ пациентов с разными фенотипами на стандартную базисную терапию в динамике. Созданы две модели для определения принадлежности пациента с тяжелой астмой к одному из фенотипов, что позволяет дифференцированно подходить к выбору целей базисной терапии с учетом фенотипа заболевания.

Впервые установлено, что сочетание и астмы и ХОБЛ имеет структурно-функциональные и иммунологические отличия от фенотипа тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией, а также характеризуется более неблагоприятным течением.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Тяжелое течение астмы характеризуется развитием необратимой бронхиальной обструкции, дисфункцией малых дыхательных путей и динамической гиперинфляцией легких, формирующих особый респираторный паттерн, связанный с хроническим персистирующим нейтрофильным воспалением в дыхательных путях с вовлечением системных иммуновоспалительных реакций.

2. Тяжелая астма является гетерогенным заболеванием, что подтверждается возможностью выделения двух фенотипов, которые отличаются по данным аллергологического анамнеза, частоте обострений, постбронходилатационному ОФВ<sub>1</sub> и вариабельности пиковой скорости выдоха (ПСВ)), а также по патофизиологическим характеристикам (характеру воспаления в дыхательных путях и иммунологическим особенностям).

3. Фенотип тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией характеризуется частым отсутствием предшествующего аллергологического анамнеза, динамической гиперинфляцией легких, преимущественно нейтрофильным характером воспаления в дыхательных путях и повышением уровня ИЛ-8. Фенотип тяжелой лабильной астмы характеризуется преимущественно аллергической формой заболевания, частотой обострений более 4-х эпизодов в год и значительной вариабельностью ПСВ.

4. Критериями эффективности базисной терапии помимо уровня контроля над заболеванием у пациентов с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией следует считать улучшение пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub>, а у пациентов с фенотипом тяжелой лабильной астмы – снижение частоты обострений.

5. Отличительным паттерном синдрома перекреста астмы и ХОБЛ является статическая гиперинфляция, нарушение диффузионной способности легких и эмфизематозная перестройка легочной ткани, сопровождающиеся особым профилем иммунологических нарушений (низким иммунорегуляторным индексом и высоким уровнем ИЛ-1 $\beta$ ), что обуславливает прогностически неблагоприятное течение заболевания.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Личное участие соискателя в выполнении диссертационной работы состояло в постановке целей и задач, выборе объекта и предмета исследования. Автором проводилась беседа с включенными в исследование пациентами с целью повышения комплаенса, обучения технике пикфлоуметрии, правилам заполнения дневника самоконтроля, проверялась техника ингаляций. Соискатель выполняла клиническое обследование (совместно с сотрудниками отделения пульмонологии ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», зав. отделением Новская Г.К.), принимала участие в проведении спирометрии,

бодиплетизмографии (совместно с сотрудниками отделения функциональной диагностики, зав. отделением Королева Е.Г.). Автором лично проведена обработка результатов компьютерной томографии органов грудной клетки с помощью программы для денситометрического анализа легочной ткани (3D Slicer); консультативная помощь при количественной оценке и визуальный анализ результатов компьютерной томографии осуществлялись сотрудниками отделения рентгенологии (Тарасов О.В., Лантухов А.В.). Соискатель самостоятельно проводила процедуру индукции и забора мокроты для последующего цитологического исследования, которое проводилось зав. патологоанатомическим отделением Дюсьмикеевой М.И. и н.с. Роговой З.И. Автор координировала забор крови для иммунологического исследования, которое проводилось вед.н.с. Шпаковской Н.С. и н.с. Коваленко Д.Г. Соискатель лично проводила оформление первичной документации и создание электронной базы данных и статистическую обработку результатов исследования. Совместно с научным руководителем проведен анализ полученных результатов. Методическая и консультативная помощь в проведении исследований, интерпретации полученных данных и подготовке публикаций и докладов была оказана Лаптевой И.М. (научным руководителем задания, в рамках которого выполнялось диссертационное исследование).

Соискатель совместно с соисполнителями и научным руководителем представляла полученные результаты в виде публикаций, докладов на конференциях, инструкций по применению. Среди соавторов – научный руководитель, научный руководитель задания, в рамках которого выполнена диссертационная работа, а также сотрудники диагностических, лечебных и научных подразделений, где проводился набор клинического материала и обследование пациентов. Результаты изучения клинико-патогенетических особенностей тяжелой астмы изложены в публикациях [1, 2, 5, 12, 13, 15, 16], вклад диссертанта – 80%. Подходы к фенотипированию пациентов с астмой представлены в статьях [3, 7] и тезисах [17, 19], вклад соискателя – 90%. Особенности и факторы риска формирования необратимой обструкции у пациентов с тяжелой астмой отражены в статьях [3, 7], материалах конференций [13, 14] и тезисах [17, 19, 20, 22], вклад автора – 93%. Особенности фенотипа тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией и сочетания астмы и ХОБЛ обсуждались в публикациях [7, 14, 22], вклад диссертанта – 95%. Подходы к оптимизации диагностических мероприятий и возможности терапии тяжелой астмы представлены в статьях и тезисах [4, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 18, 21], вклад соискателя – 90%. Диссертантом самостоятельно написана статья [6] и тезис [19], вклад автора – 100%. Совместно с И.М. Лаптевой, Е.А. Лаптевой и Н.А. Порахонько разработаны и утверждены 2 инструкции по применению [23, 24], вклад диссертанта – 75%.

## **Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на III Международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления - 2012» (Минск, 2012), XXII Российском национальном конгрессе по болезням органов дыхания с участием в конкурсе молодых ученых (г. Москва, Россия, 2012, Диплом лауреата конкурса за 2-е место), научной конференции по завершенным в 2013 году заданиям в рамках ГПНИ «Медицина и фармация» (Минск, 2014), научной сессии БГМУ (Минск, 2014 и 2015), Всероссийской медико-биологической научной конференция молодых учёных с международным участием «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (Санкт-Петербург, Россия, 2014), Республиканской научно-практической конференции молодых ученых «Минский консилиум - 2014» (Минск, 2014), II съезде врачей амбулаторной практики Республики Беларусь «Инновации и пути развития первичной медицинской помощи в Республике Беларусь» (г. Гомель, 2014).

Результаты проведенных исследований в виде инструкций по применению внедрены в лечебно-диагностический процесс учреждений здравоохранения республики. Внедрение подтверждено 18 актами о практическом использовании результатов исследования.

### **Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертации опубликованы 22 научные работы: 7 статей в рецензируемых научных изданиях, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (4,64 авторских листа), в том числе 1 – в моноавторстве (0,94 авторских листа); 4 статьи в рецензируемых сборниках (0,71 авторских листа); 3 статьи в материалах конференций (0,81 авторских листа); 8 тезисов докладов (0,38 авторских листа), в том числе 1 – в моноавторстве. Общий объем опубликованных материалов – 6,54 авторских листа. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на русском языке, состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Работа изложена на 172 страницах машинописного текста, содержит 22 рисунка, 21 таблицу (17 страниц) и 13 приложений (39 страниц). Библиографический список включает 251 использованный источник (44 на русском и 207 на английском языке) и список публикаций соискателя (22 работы).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Общая характеристика пациентов и методы исследования

В исследование были включены 164 пациента с астмой, среди которых 71 пациент с тяжелой астмой, 76 пациентов с легкой и среднетяжелой астмой (далее – нетяжелая астма, группа сравнения) и 17 пациентов с сочетанием тяжелой астмы и ХОБЛ. Кроме того, в исследовании приняли участие 32 практически здоровых добровольца (группа контроля). Работа выполнена на базе пульмонологического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» с 2011г. по 2015г.

Исследование включало три этапа. На первом этапе изучались клиничко-патогенетические особенности тяжелой астмы в сравнении с более легкими формами заболевания. На втором этапе группа пациентов с тяжелой астмой с помощью кластерного анализа была разделена на 2 кластера (фенотипа), дана клиничко-патофизиологическая характеристика предложенных фенотипов. Кроме того, был проведен анализ клиничко-патофизиологических параметров у пациентов с сочетанием тяжелой астмы и ХОБЛ. На третьем этапе исследования был проведен анализ результатов лечения пациентов с тяжелой астмой с учетом фенотипа заболевания и наличия сопутствующей ХОБЛ (у 41 пациента).

Объем диагностических мероприятий включал сбор клиничко-анамнестических данных, оценку контроля астмы по опроснику ACQ-5, функциональное, рентгенологическое, иммунологическое исследование и цитологическое исследование индуцированной мокроты.

Функциональное исследование включало спирометрию с бронходилатационной пробой (спирограф MAC-1, УП «Унитехпром» БГУ, РБ), бодиплетизмографию и исследование диффузионной способности легких (аппарат «MasterScreen», Jaeger, Германия), а также пикфлоуметрию (пикфлоуметры ИПСВ-1, завод «Электроника», РБ).

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) выполнялась на аппаратуре General Electric Light Speed Pro (Великобритания). Помимо визуальной оценки характера структурных изменений в легких проводили денситометрический анализ легочной ткани с помощью программы 3D Slicer (<http://www.slicer.org>) для оценки выраженности эмфиземы.

Имунофенотипирование лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (США) с использованием моноклональных антител к кластерам дифференцировки, конъюгированных с флюорохромами (Beckman Coulter, США). Определяли количество В-лимфоцитов (CD19+), субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), CD3+HLA-DR+ активированных Т-лимфоцитов, CD3-CD16+56+ ЕК-клеток, CD3+16+56+ Т-лимфоцитов с фенотипом ЕК-клеток, иммунорегуляторный индекс.



Определение концентрации цитокинов  $\alpha$ -ФНО, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$  и общего IgE проводилось иммуноферментным методом (твердофазный «сэндвич»-вариант, реагенты производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Для индукции мокроты проводили ингаляции изотонического (0,9%) и гипертонического (3%, 4% и 5%) раствора хлорида натрия с помощью ультразвукового небулайзера OMRON NE-U12 (OMRON, Япония). Образец полученной мокроты использовали для определения цитоза и приготовления мазка для последующего цитологического исследования.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ Statistica 6.0, SPSS 13 и Winperi. Количественные переменные в зависимости от вида распределения представляли в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm SD$ ) либо в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me$  (p25%; p75%)), качественные – в виде абсолютных чисел и относительных частот с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Для сравнения групп в соответствии с условиями применимости использовали t-критерий, U-критерий Манна-Уитни, критерий хи-квадрат, критерий хи-квадрат с поправкой Йетса или точный двусторонний критерий Фишера, тест Краскела–Уоллиса, критерий Уилкоксона. Для установления связей между признаками проводили корреляционный анализ (метод Спирмена), рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ для ОШ. Для характеристики прогностической значимости моделей использовали ROC-анализ, определяли чувствительность, специфичность, диагностическую эффективность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата. Для выделения фенотипов тяжелой астмы применяли иерархический кластерный анализ. Для прогнозирования принадлежности пациентов к одному из выделенных кластеров использовали метод бинарной логистической регрессии, по результатам которой строили регрессионные уравнения, а также метод построения деревьев классификации. Критическим уровнем значимости принимали  $p < 0,05$ . При множественных сравнениях учитывалась поправка Бонферрони для уровня значимости.

### **Клинико-патогенетические особенности тяжелой астмы**

У пациентов с тяжелой астмой по сравнению с пациентами с нетяжелым течением заболевания установлено наличие выраженных обструктивных нарушений (ОФВ<sub>1</sub> постБД 64 (52; 83)% от долж. и 90,5 (81,5; 100)% от долж.,  $U=1013,5$ ,  $p < 0,001$ ), более высокой средней вариабельности ПСВ (13,3 (10,4; 20,5)% и 10,5 (8,3; 15,4) %,  $U=458,0$ ,  $p=0,034$ ), а также перестройки структуры общей емкости легких за счет увеличения остаточного объема (ООЛ/ОЕЛ: 128,3 (120,0; 148,2)% и 111,9 (103,4; 120,8)%,  $U=763,0$ ,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о развитии гиперинфляции и роли малых дыхательных путей в патофизиологии тяжелой астмы. Наличие необратимой бронхиальной

обструкции и гиперинфляции легких можно рассматривать в качестве предикторов тяжелой астмы (для необратимой обструкции ОШ 10,66, 95% ДИ: 4,23-29,02; для гиперинфляции ОШ 6,4, 95% ДИ: 1,90-27,70). С помощью ROC-анализа установлено, что функциональным отражением гиперинфляции легких является снижение пребронходилатационного показателя ФЖЕЛ менее 80% от долж. Данный показатель можно использовать для ориентировочной оценки наличия гиперинфляции у пациентов с тяжелой астмой, а также для отбора пациентов на проведение бодиплетизмографии (чувствительность 81,8%, специфичность 65,7%, диагностическая эффективность 71,9%, прогностическая ценность положительного результата – 60,0%, отрицательного – 85,2%). Патологически развитие гиперинфляции у пациентов с тяжелой астмой связано с выраженным ограничением экспираторного воздушного потока и носит динамический характер, о чем свидетельствует наличие обратной корреляционной связи между показателями ОФВ<sub>1</sub> постБД и ООЛ/ОЕЛ ( $r_s = -0,71$ ,  $p < 0,001$ ) при отсутствии связи с выраженностью эмфизематозных изменений по результатам количественной оценки легочной плотности по данным КТ ОГК.

У пациентов с тяжелой астмой в сравнении с пациентами с нетяжелой астмой зарегистрированы более низкие значения диффузионной способности легких (ДСЛ: 82,1 (68,7; 86,4) % и 85,8 (79,9; 93,2) %,  $U = 857,5$ ,  $p = 0,004$ ), однако по показателю удельной ДСЛ (ДСЛ/АО) различия между сравниваемыми группами не достигали статистической значимости ( $p = 0,062$ ). Отсутствие различий между группами по показателю ДСЛ/АО и наличие корреляционной связи между показателями ДСЛ и ООЛ/ОЕЛ ( $r_s = -0,33$ ,  $p = 0,013$ ) свидетельствуют о том, что ведущим механизмом снижения ДСЛ в группе тяжелой астмы является уменьшение участвующего в газообмене альвеолярного объема в результате увеличения остаточного объема легких.

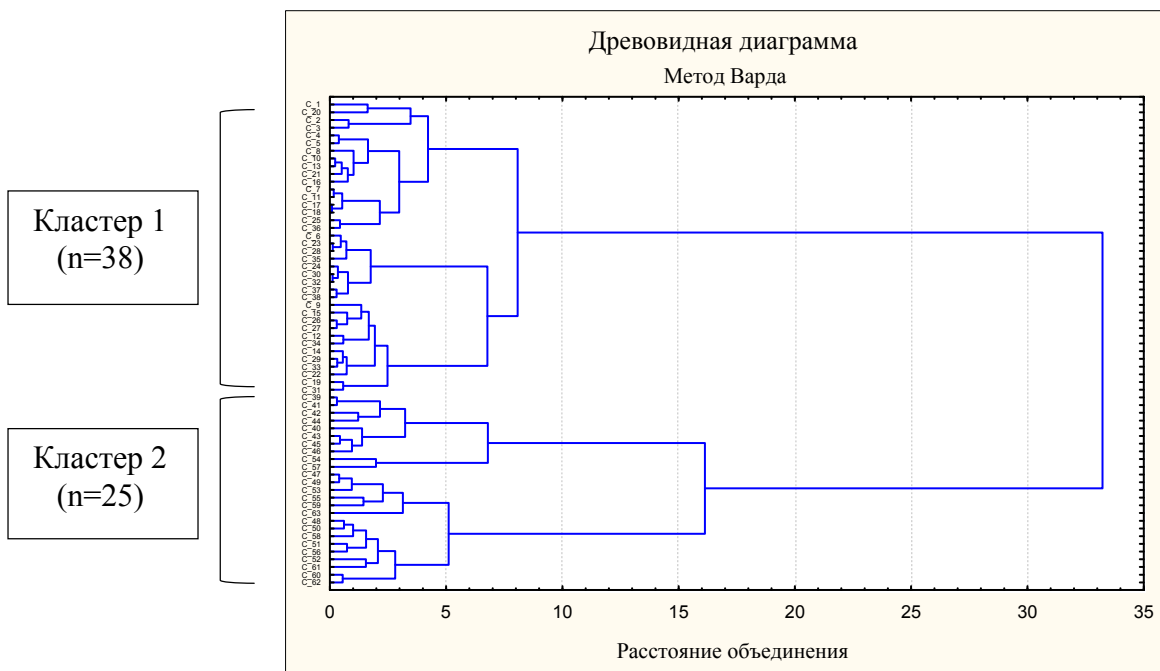
Клеточный состав индуцированной мокроты у пациентов с тяжелой астмой в сравнении с нетяжелой характеризовался более высоким количеством нейтрофилов (22 (18; 27)% в сравнении с 11 (6,5; 13,5)%,  $U = 5,50$ ,  $p < 0,001$ ). В группе тяжелой астмы уровень нейтрофилов коррелировал с ОФВ<sub>1</sub> постБД:  $r_s = -0,54$ ,  $p = 0,009$ , с ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ постБД:  $r_s = -0,57$ ,  $p = 0,006$ , с ООЛ/ОЕЛ:  $r_s = 0,51$ ,  $p = 0,015$ , что указывает на участие нейтрофильного воспаления в развитии респираторных нарушений у пациентов с тяжелой астмой.

В крови пациентов с тяжелой астмой зарегистрирован более высокий уровень активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR) – 4,5 (3,4; 8,0)% в сравнении с 3,1 (2,0; 5,0)% в группе нетяжелой астмы ( $U = 413,5$ ,  $p = 0,007$ ), что может свидетельствовать о более значительной иммунологической дисфункции при тяжелом течении заболевания. Соотношение Th1 цитокина ИФН- $\gamma$  и Th2 цитокина ИЛ-4 (ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4) у пациентов с тяжелым течением астмы было выше в сравнении с группой нетяжелой астмы (5,0 (0,7; 45,0) и 0,8 (0,3; 5,0),

$U=306,0$ ,  $p=0,015$ ), что свидетельствует о некотором угнетении дифференцировки лимфоцитов по Th2-пути и относительном преобладании Th1-ответа, в то время как классической для астмы считается Th1/Th2 парадигма со смещением иммунных реакций в сторону Th2-пути. Кроме того, в группе пациентов с тяжелой астмой по сравнению с группой нетяжелой астмы были выявлены более высокие уровни ИЛ-1 $\beta$  (5,0 (2,5; 12,0) пг/мл в сравнении с 2,5 (0; 2,5) пг/мл,  $U=251,5$ ,  $p=0,001$ ), а также более высокое соотношение про- и противовоспалительных цитокинов (ИФН- $\gamma$ + $\alpha$ -ФНО+ИЛ-1 $\beta$ +ИЛ-8)/ИЛ-4: 95,0 (20,2; 197,5) в сравнении с 22,4 (5,0; 48,8),  $U=239,0$ ,  $p<0,001$ ). Более выраженные системные воспалительные реакции у пациентов с тяжелой астмой могут способствовать поддержанию хронического воспалительного процесса в дыхательных путях.

### **Гетерогенность тяжелой астмы и клинико-патофизиологическая характеристика отдельных фенотипов заболевания**

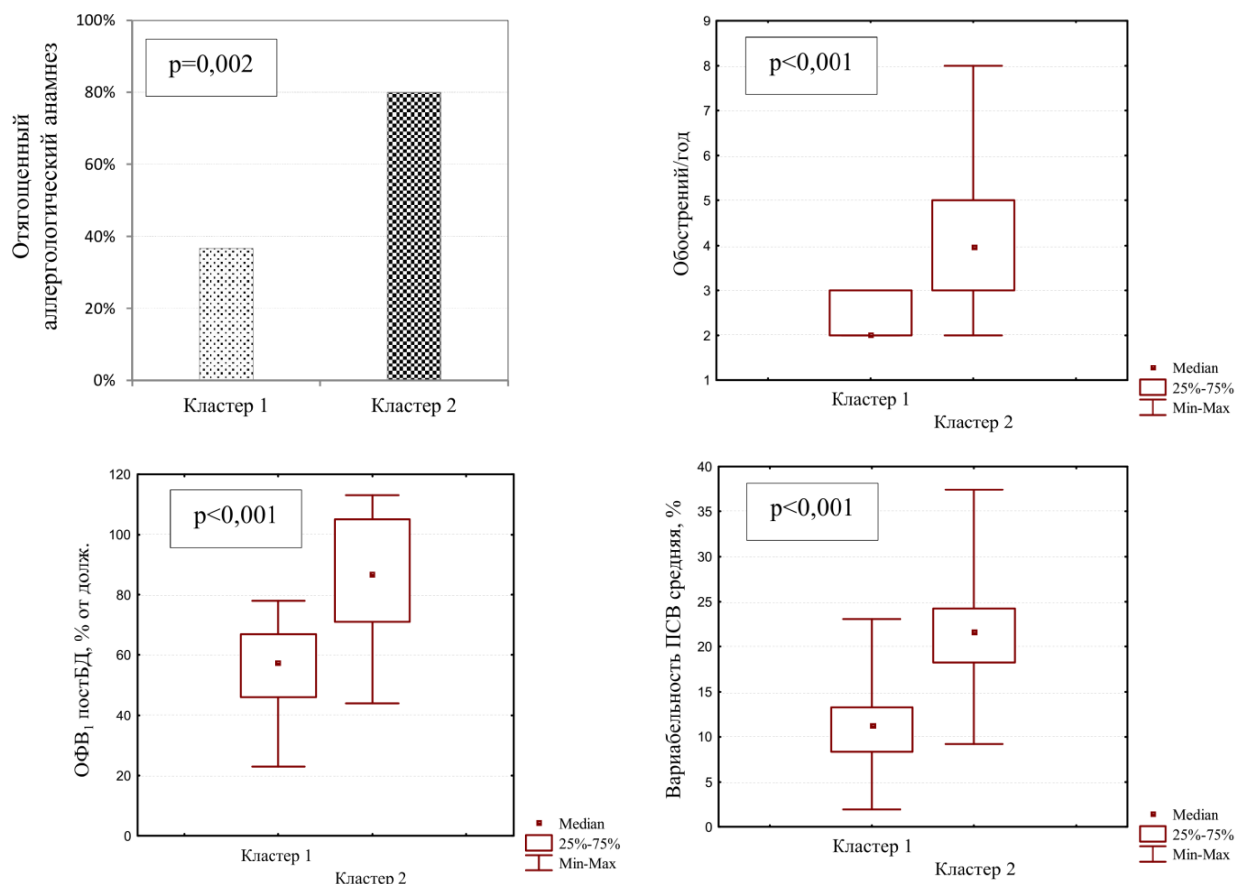
С помощью иерархического кластерного анализа с использованием в качестве критериев таких параметров, как аллергологический анамнез, частота обострений за последний год, постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> и средняя вариабельность ПСВ были выделены два кластера (рисунок 1).



**Рисунок 1. – Древовидная диаграмма объединения пациентов в кластеры**

Сравнительный анализ полученных кластеров между собой свидетельствует о том, что к кластеру 1 (фенотипу 1) были отнесены пациенты с преимущественно неаллергической астмой и выраженными обструктивными нарушениями (фенотип тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией), а к кластеру 2 (фенотипу 2) – пациенты с преимущественно

аллергической астмой, высокой частотой обострений и значительной вариабельностью ПСВ (фенотип тяжелой лабильной астмы) (рисунок 2).



**Рисунок 2. – Сравнительный анализ выделенных фенотипов**

Для пациентов с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией было характерно развитие гиперинфляции (ООЛ/ОЕЛ: 140,7 (125,3; 161,6)% в сравнении с 121,7 (117,0; 133,8)% у пациентов с фенотипом тяжелой лабильной астмы,  $U=224,0$ ,  $p=0,005$ ), которая носила преимущественно динамический характер, поскольку было установлено наличие корреляционной связи показателей гиперинфляции с выраженностью обструкции (между ООЛ/ОЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> постБД:  $r_s=-0,62$ ,  $p<0,001$ , между ООЛ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ:  $r_s=-0,49$ ,  $p=0,004$ ), но ни с одним из денситометрических показателей эмфиземы. Кроме того, у пациентов с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией было зарегистрировано более высокое содержание нейтрофилов в индуцированной мокроте по сравнению с фенотипом тяжелой лабильной астмы (28 (22; 31)%) и 18 (17; 24)%,  $U=16,0$ ,  $p=0,005$ ). Корреляционная связь уровня нейтрофилов и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у пациентов с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией ( $r_s=-0,69$ ,  $p=0,009$ ) указывает на участие нейтрофильного воспаления в развитии респираторных нарушений у пациентов данной группы.

Установлен высокий уровень активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR, в крови пациентов как с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией (5 (4; 8)% в сравнении с 2 (2; 3)% в контроле,  $U=65,00$ ,  $p<0,001$ ), так и с фенотипом тяжелой лабильной астмы (4 (3,5; 5,5)% в сравнении с 2 (2; 3)% в контроле,  $U=81,00$ ,  $p<0,001$ ). В то же время, различия между фенотипами по данному показателю статистической значимости не достигали.

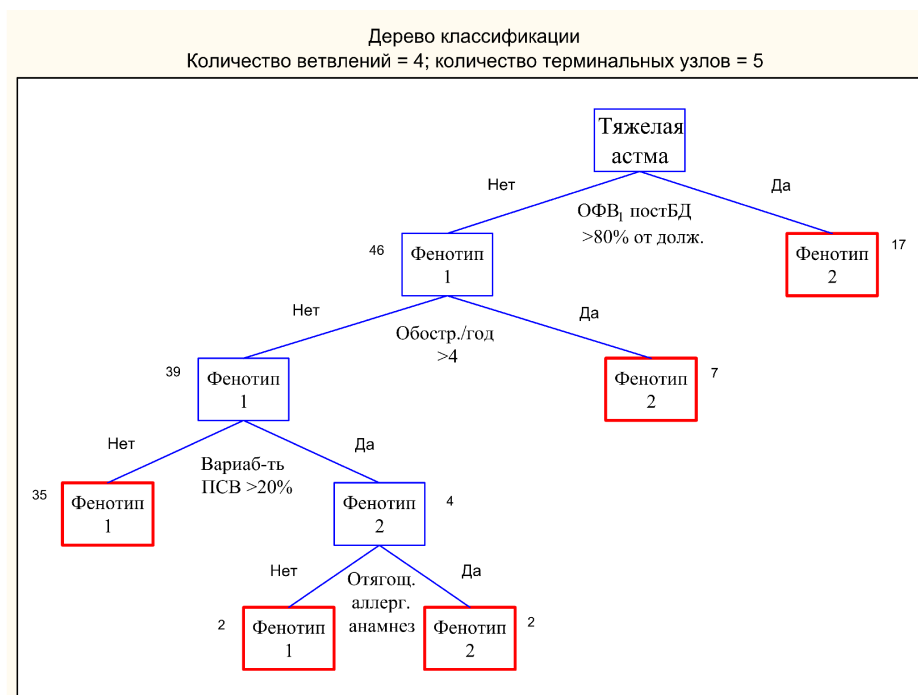
Уровни ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  и  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови у пациентов с обоими фенотипами статистически значимо превышали концентрацию данных цитокинов у лиц группы контроля, что приводило к более высокому соотношению про- и противовоспалительных цитокинов – показатель (ИФН- $\gamma$ + $\alpha$ -ФНО +ИЛ-1 $\beta$ +ИЛ-8)/ИЛ-4 у пациентов с обоими фенотипами был выше, чем в группе контроля (114,2 (17,0; 230,0) в группе тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией в сравнении с 4,2 (1,3; 52,5) в группе контроля,  $U=63,0$ ,  $p<0,001$ ; 82,5 (31,5; 227,5) в группе тяжелой лабильной астмы в сравнении с 4,2 (1,3; 52,5) в группе контроля,  $U=65,0$ ,  $p=0,004$ ). Выраженные различия между фенотипами наблюдались по уровню ИЛ-8 в сыворотке крови (57 (25; 101) пг/мл в группе тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией и 15 (10; 55) пг/мл в группе тяжелой лабильной астмы,  $U=90,0$ ,  $p=0,015$ ).

Для прогнозирования принадлежности пациента к одному из фенотипов с помощью метода бинарной логистической регрессии было получено уравнение (формула 1):

$$Y = \frac{\exp(0,147 \times \text{ОФВ}_{1\text{постБД}} + 0,688 \times \text{Вариаб-ть ПСВ} - 21,478)}{1 + \exp(0,147 \times \text{ОФВ}_{1\text{постБД}} + 0,688 \times \text{Вариаб-ть ПСВ} - 21,478)} \quad (1)$$

Если значение  $Y$  будет  $\leq 0,5$ , то пациента можно отнести к фенотипу тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией, если  $> 0,5$  – к фенотипу тяжелой лабильной астмы. Данная модель позволяет правильно классифицировать 93,7% объектов; чувствительность модели в выявлении пациентов с фенотипом тяжелой астмы с необратимой обструкцией равна 94,7%, специфичность – 92,0%, прогностическая ценность положительного результата – 94,7%, отрицательного – 92,0%.

Кроме того, при помощи метода построения деревьев классификации был создан простой алгоритм для определения принадлежности пациента к одному из фенотипов (рисунок 3). Доля верно классифицированных объектов при построении алгоритма составила 98,4%, чувствительность в выявлении фенотипа тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией – 97,4 %, специфичность – 100,0%, прогностическая ценность положительного результата – 100,0%, отрицательного – 96,2%.



**Рисунок 3. – Дерево классификации для определения принадлежности пациента к одному из предложенных фенотипов**

Сравнительный анализ качества моделей с помощью ROC-анализа показал высокую прогностическую ценность как модели, созданной по результатам анализа с помощью бинарной логистической регрессии (AUC=0,934, SE=0,038,  $p<0,001$ , 95% ДИ: 0,859-1,008), так и методом построения деревьев классификации (AUC=0,987, SE=0,015,  $p<0,001$ , 95% ДИ: 0,957-1,017).

Анализ результатов лечения пациентов с тяжелой астмой в динамике (через  $11,0\pm 6,4$  месяцев) с учетом фенотипа заболевания был проведен у 20 пациентов с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией и 12 пациентов с фенотипом тяжелой лабильной астмы. Уровень контроля симптомов астмы по опроснику ACQ-5 несколько улучшился в обеих исследуемых группах (-0,6 (-1,1; -0,3) баллов,  $T=26,5$ ,  $p=0,003$  для фенотипа тяжелой астмы с необратимой обструкцией; -0,9 (-1,3; -0,3) баллов,  $T=10,5$ ,  $p=0,025$  для фенотипа тяжелой лабильной астмы). В то же время, число обострений статистически значимо снижалось только в группе тяжелой лабильной астмы (-1,5 (-3; -1),  $T=3,5$ ,  $p=0,005$ ), а прирост пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> наблюдался только у пациентов с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией (3,5 (-1; 15)%,  $T=39,5$ ,  $p=0,026$ ). Таким образом, установлено, что помимо улучшения контроля над заболеванием у пациентов с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией достижимой целью лечения может

быть улучшение пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub>, а у пациентов с фенотипом тяжелой лабильной астмы – снижение числа обострений.

### **Особенности сочетания тяжелой астмы и ХОБЛ**

У пациентов с сочетанием тяжелой астмы и ХОБЛ по сравнению с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией наблюдались более выраженные вентиляционные нарушения – более низкий постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> (43 (28; 66)% и 57,5 (46; 67)%,  $U=208,5$ ,  $p=0,037$ ), более высокие ОЕЛ (150,9 (129,3; 147,3)% и 122,5 (115,4; 133,2)%,  $U=100,0$ ,  $p=0,012$ ) и ООЛ (215,5 (174,3; 276,3)% и 165,7 (144,7; 196,1)%,  $U=90,0$ ,  $p=0,006$ ), а также более низкие ДСЛ (57,6 (31,6; 80,2)% и 81,3 (64,8; 85,2)%,  $U=103,5$ ,  $p=0,015$ ) и ДСЛ/АО (59,2 (40,0; 80,1)% и 83,0 (76,6; 94,1)%,  $U=84,5$ ,  $p=0,004$ ).

В изменение механики дыхания у пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ вносит вклад не только динамическая (вследствие ограничения экспираторного воздушного потока), но и статическая (обусловленная эмфизематозными изменениями) гиперинфляция легких, что подтверждается наличием корреляции ОЕЛ и ООЛ с показателем средней плотности легочной ткани (MLD) по данным КТ ОГК (между ОЕЛ и MLD:  $r_s=-0,81$ ,  $p=0,014$ ; между ООЛ и MLD:  $r_s=-0,83$ ,  $p=0,011$ ). Продемонстрирована также связь между снижением ДСЛ и развитием эмфиземы (между ДСЛ и MLD:  $r_s=0,80$ ,  $p=0,017$ ). С помощью ROC-анализа установлено, что маркером наличия у пациента сочетания астмы и ХОБЛ может быть значение ДСЛ/АО < 80% от долж. (чувствительность 75,0%, специфичность 63,6%, точность 66,7%, прогностическая ценность положительного результата 75,0%, отрицательного – 87,5%).

Установлен преимущественно нейтрофильный характер воспаления в бронхах у пациентов с сочетанием тяжелой астмы и ХОБЛ, однако уровень нейтрофилии мокроты был сравним с группой тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией (27,5 (26,5; 29)% в сравнении с 28 (22; 31)%,  $U=48,5$ ,  $p=0,800$ ). В группе сочетанной патологии по сравнению с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией наблюдался более низкий уровень CD4+Т-лимфоцитов и более высокий уровень CD8+Т-лимфоцитов, что приводило к снижению иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (1,2 (0,7; 1,6) в сравнении с 1,8 (1,3; 2,1),  $U=56,0$ ,  $p=0,005$ ).

У пациентов с синдромом перекреста тяжелой астмы и ХОБЛ были зарегистрированы высокие уровни ИЛ-8 (65 (8; 367) пг/мл в сравнении с 3 (2; 7) пг/мл в контроле,  $U=21,5$ ,  $p<0,001$ ),  $\alpha$ -ФНО (5 (2; 7) пг/мл в сравнении с 0,8 (0; 3,5) пг/мл в контроле,  $U=43,0$ ,  $p=0,012$ ) и ИЛ 1  $\beta$  (12 (8,5; 15) пг/мл в сравнении с 0 (0; 1) пг/мл в контроле,  $U=4,0$ ,  $p<0,001$ ), что приводило к дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов ((ИФН- $\gamma$ + $\alpha$ -ФНО+ИЛ-1 $\beta$ +ИЛ-8)/ИЛ-4: 122,5 (34; 232,5) в сравнении с 4,2 (1,3; 52,5) в контроле,

$U=23,5$ ,  $p<0,001$ ). В сравнении с группой тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией наиболее выраженные различия наблюдались по уровню ИЛ-1 $\beta$  (12 (8,5; 15) пг/мл и 4,5 (2,5; 9) пг/мл,  $U=49,0$ ,  $p=0,012$ ).

При анализе результатов лечения пациентов с сочетанием тяжелой астмы и ХОБЛ в динамике (через 16 (11; 18) месяцев) установлено, что уровень контроля симптомов у пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ несколько улучшился (-0,8 (-2,0; -0,6) баллов,  $T=0,0$ ,  $p=0,012$ ), однако было зарегистрировано отсутствие статистически значимой динамики как числа обострений (0 (-1; 0),  $T=2,5$ ,  $p=0,361$ ), так и пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> (2 (0; 22)%,  $T=5,0$ ,  $p=0,069$ ), а также ООЛ (-4,5 (-42,2; 1,6)%,  $T=6,0$ ,  $p=0,345$ ), что свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания при сочетании тяжелой астмы и ХОБЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Тяжелая астма характеризуется формированием особого респираторного паттерна с развитием необратимой бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> постБД: 64 (52; 83)% от долж.) и гиперинфляции легких (ООЛ/ОЕЛ: 128,3 (120,0; 148,2)% от долж.). Выраженное ограничение экспираторного воздушного потока определяет преимущественно динамический характер гиперинфляции (корреляция ООЛ/ОЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> постБД:  $r_s=-0,71$ ,  $p<0,001$ ), что отражает дисфункцию малых дыхательных путей. Развитие нарушений функции дыхания обусловлено хроническим воспалением в дыхательных путях с участием нейтрофилов, уровень которых в индуцированной мокроте коррелирует с ОФВ<sub>1</sub> постБД ( $r_s=-0,54$ ,  $p=0,009$ ), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ постБД ( $r_s=-0,57$ ,  $p=0,006$ ), ООЛ/ОЕЛ ( $r_s=0,51$ ,  $p=0,015$ ). Персистенции хронического воспалительного процесса в дыхательных путях у пациентов с тяжелой астмой способствуют дисрегуляция продукции Th1/Th2 цитокинов с относительным преобладанием Th1-ответа (ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4: 5,0 (0,7; 45,0)), выраженные системные воспалительные реакции (уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови 5,0 (2,5; 12,0) пг/мл), дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием провоспалительной активности (соотношение (ИФН- $\gamma$ + $\alpha$ -ФНО+ ИЛ-1 $\beta$ + ИЛ-8)/ИЛ-4: 95,0 (20,2; 197,5)) и высокий уровень активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR (4,5 (3,4; 8,0)%) [1, 2, 5, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 20].

2. Гетерогенность тяжелой астмы подтверждается наличием двух фенотипов заболевания – фенотипа тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией и фенотипа тяжелой лабильной астмы. Критериями для дифференциации фенотипов являются данные аллергологического анамнеза, частота обострений за последний год, выраженность обструкции



дыхательных путей и средняя вариабельность ПСВ. Клинические фенотипы тяжелой астмы имеют в своей основе разные патофизиологические процессы (характер воспаления в дыхательных путях и иммунологические особенности) [3, 7, 19].

3. Фенотип тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией характеризуется отсутствием аллергологического анамнеза, развитием динамической гиперинфляции легких (ООЛ/ОЕЛ: 140,7 (125,3; 161,6) % от долж.), участием нейтрофилов в процессе воспаления в дыхательных путях (уровень нейтрофилов в индуцированной мокроте 28 (22; 31)%, корреляция между уровнем нейтрофилов и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ:  $r_s = -0,69$ ,  $p = 0,009$ ), высоким уровнем хемоаттрактанта для нейтрофилов ИЛ-8 (57 (25; 101) пг/мл), а также системным дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием провоспалительной активности ((ИФН- $\gamma$ + $\alpha$ -ФНО+ИЛ-1 $\beta$ +ИЛ-8)/ИЛ-4: 114,2 (17,0; 230,0)) и высоким уровнем активированных Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR (5 (4; 8) %). Фенотип тяжелой лабильной астмы характеризуется наличием отягощенного аллергологического анамнеза, высокой частотой обострений (более 4 эпизодов в год), значительной вариабельностью ПСВ (более 20%), дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови ((ИФН- $\gamma$ + $\alpha$ -ФНО+ИЛ-1 $\beta$ +ИЛ-8)/ИЛ-4: 82,5 (31,5; 227,5)), а также активацией Т-клеточного звена иммунитета (CD3+HLA-DR: 4 (3,5; 5,5) %) [4, 6, 7, 8, 14, 17, 19, 20, 21, 22].

4. Клиническая и прогностическая значимость выделения фенотипов тяжелой астмы обусловлена различным ответом на лечение. На фоне стандартной базисной терапии кроме улучшения уровня контроля над заболеванием у пациентов с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией наблюдается статистически значимое улучшение пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> (3,5 (-1; 15)%,  $T = 39,5$ ,  $p = 0,026$ ), а в группе фенотипа тяжелой лабильной астмы – снижение числа обострений (-1,5 (-3; -1),  $T = 3,5$ ,  $p = 0,005$ ), что позволяет рассматривать данные параметры в качестве дифференцированных критериев эффективности лечения [4, 6, 8, 11, 21].

5. Отличительными чертами сочетания тяжелой астмы и ХОБЛ является развитие выраженных вентиляционных нарушений (ОФВ<sub>1</sub>: 43 (28; 66) % от долж.), статической гиперинфляции легких (увеличение остаточного объема – 215,5 (174,3; 276,3) % от долж., на фоне высокой общей емкости легких – 150,9 (129,3; 147,3)% от долж.), а также снижение ДСЛ (57,6 (31,6; 80,2) % от долж.) и ДСЛ/АО (59,2 (40,0; 80,1) % от долж.), что патофизиологически связано с выраженными эмфизематозными изменениями, о чем свидетельствует наличие корреляционных связей между ОЕЛ и MLD ( $r_s = -0,81$ ,  $p = 0,014$ ), между ООЛ и MLD ( $r_s = -0,83$ ,  $p = 0,011$ ), между ДСЛ и MLD ( $r_s = 0,80$ ,  $p = 0,017$ ), между ДСЛ/АО и LAA% ( $r_s = 0,79$ ,  $p = 0,021$ ). Уровень нейтрофилии индуцированной мокроты

(27,5 (26,5; 29) %) указывает на участие нейтрофилов в процессах воспаления в дыхательных путях у пациентов с синдромом перекреста астмы и ХОБЛ. Профиль иммунологических нарушений в группе пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ характеризуется низким иммунорегуляторным индексом CD4/CD8 (1,2 (0,7; 1,6)) и высоким уровнем ИЛ-1 $\beta$  (12 (8,5; 15) пг/мл). Сочетание астмы и ХОБЛ характеризуется неблагоприятным течением заболевания, что подтверждается отсутствием статистически значимой динамики как ОФВ<sub>1</sub>, так и числа обострений на фоне стандартной базисной терапии [6, 7, 14, 20, 22].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Предикторами тяжелого течения астмы являются развитие необратимой обструкции дыхательных путей и гиперинфляция легких (ОШ 10,66, 95% ДИ: 4,23-29,02 и ОШ 6,4, 95% ДИ: 1,90-27,70, соответственно). Значение показателя ФЖЕЛ преБД <80% от долж. можно использовать для ориентировочной оценки выраженности гиперинфляции легких у пациентов с тяжелой астмой в рутинной клинической практике, а также для отбора пациентов на проведение бодиплетизмографии (чувствительность – 81,8%, специфичность – 65,7%, точность – 71,9%, прогностическая ценность положительного результата – 60,0%, отрицательного – 85,2%).

2. При ведении пациентов с тяжелой астмой необходимо учитывать гетерогенность заболевания и возможность выделения фенотипа тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией и фенотипа тяжелой лабильной астмы. Для дифференциальной диагностики фенотипов тяжелой астмы следует использовать одну из предложенных моделей (регрессионное уравнение или алгоритм). Идентификация фенотипов тяжелой астмы позволяет дифференцированно подходить к выбору целей лечения: целью лечения пациентов с фенотипом тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией должно быть улучшение пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub>, пациентов с фенотипом тяжелой лабильной астмы – снижение числа обострений [23, 24].

3. При подозрении на наличие у пациента сочетания астмы и ХОБЛ (развитие у пациентов с ранее диагностированной астмой необратимой бронхиальной обструкции при наличии факторов риска ХОБЛ – курения и/или неблагоприятных профессиональных воздействий, а также появление таких симптомов, как одышка при нагрузке и продуктивный кашель) необходимо проведение бодиплетизмографии с диффузионным тестом. Снижение ДСЛ/АО менее 80% от долж. свидетельствует о наличии сочетания астмы и ХОБЛ (чувствительность 75,0%, специфичность 63,6%, точность 66,7%, прогностическая ценность положительного результата 75,0%, отрицательного – 87,5%).

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в рецензируемых журналах

1. Харевич, О. Н. Клинико-патогенетические особенности тяжелой астмы / О. Н. Харевич, Е. А. Лаптева, И. М. Лаптева // *Arg medica*. – 2011. – № 9. – С. 38–46.
2. Клинико-иммунологическая характеристика тяжелой астмы / О. Н. Харевич, И. М. Лаптева, Е. А. Лаптева, А. В. Томашевский, Е. Г. Королева, Н. С. Шпаковская, Д. Г. Коваленко // *Мед. панорама*. – 2012. – № 9. – С. 41–45.
3. Возможности многомерных статистических методов в выделении фенотипов астмы / О. Н. Харевич, И. М. Лаптева, Е. А. Лаптева, А. В. Томашевский, Е. Г. Королёва, Г. К. Новская, И. Г. Лантухова, И. В. Довнар // *Мед. панорама*. – 2013. – № 2. – С. 126–130.
4. Антихолинергические препараты длительного действия в лечении тяжелой терапевтически резистентной астмы с необратимой бронхиальной обструкцией / О. Н. Харевич, И. М. Лаптева, Н. А. Порахонько, Е. А. Лаптева, Г. К. Новская, И. Г. Лантухова, И. В. Довнар, О. М. Бурак, М. И. Дюсьмикеева // *Мед. панорама*. – 2013. – № 9. – С. 28–32.
5. Иммунофенотипическая характеристика клеток крови при обструктивных болезнях органов дыхания методом проточной цитофлуориметрии / Л. В. Лицкевич, О. Н. Харевич, Н. С. Шпаковская, Г. Л. Гуревич, И. М. Лаптева, Д. Г. Коваленко, З. И. Рогова // *Мед. панорама*. – 2014. – № 9. – С. 44–47.
6. Харевич, О. Н. Возможности терапии тяжелой астмы с учетом фенотипа заболевания / О. Н. Харевич // *Рецепт*. – 2015. – № 1. – С. 48–59.
7. Клинические фенотипы тяжелой астмы (по результатам кластерного анализа) / О. Н. Харевич, И. М. Лаптева, Е. А. Лаптева, Е. Г. Королева // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. Медицина*. – 2015. – № 2. – С. 28–39.

### Статьи в рецензируемых сборниках

8. Метод интенсификации базисной терапии астмы / И. М. Лаптева, Л. В. Лицкевич, О. Н. Харевич, Н. А. Порахонько, А. В. Томашевский, Л. И. Никитина, А. Л. Рекун, Т. В. Каминская, С. Н. Кравцова, А. В. Багринцева // *Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегодник*. – Минск, 2010. – Вып. XV. – С. 19–20.
9. Метод цитоморфологического исследования индуцированной мокроты для оценки терапевтического контроля бронхиальной астмы / И. М. Лаптева, Е. А. Лаптева, Н. А. Порахонько, О. Н. Харевич // *Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегодник*. – Минск, 2011. – Вып. XVI. – С. 26–27.

10. Метод оптимизации диагностики тяжелой астмы / И. М. Лаптева, О. Н. Харевич, Е. А. Лаптева, Н. А. Порахонько // Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегодник. – Минск, 2012. – Вып. XVII. – С. 20–22.

11. Метод лечения тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией / И. М. Лаптева, О. Н. Харевич, Н. А. Порахонько, Е. А. Лаптева // Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегодник. – Минск, 2013. – Вып. XVIII. – С. 160–161.

### **Материалы конференций**

12. Особенности респираторного паттерна и цитокиновый профиль сыворотки крови у пациентов с тяжелой астмой / О. Н. Харевич, И. М. Лаптева, Е. А. Лаптева, Е. Г. Королёва, Н. С. Шпаковская // Научные стремления – 2012 : сб. материалов III Междунар. молодеж. науч.-практ. конф., г. Минск, 6–9 нояб. 2012 г. / Совет молодых ученых Нац. акад. наук Беларуси. – Минск, 2012. – Т. 2. – С. 381–383.

13. Особенности диагностики бронхиальной астмы при тяжелом течении / И. М. Лаптева, О. Н. Харевич, Е. А. Лаптева, Н. А. Порахонько // Современные медицинские технологии в условиях регионального здравоохранения : сб. ст. респ. науч.-практ. конф., г. Пинск, 5 окт. 2012 г. / Полес. гос. ун-т [и др.] ; редкол.: К. К. Шебеко [и др.]. – Пинск, 2012. – С. 51–53.

14. Астма с необратимой бронхиальной обструкцией: отдельный фенотип или сочетание с хронической обструктивной болезнью легких? / О. Н. Харевич, И. М. Лаптева, Е. А. Лаптева, Е. Г. Королева, А. В. Томашевский, Н. С. Шпаковская, Д. Г. Коваленко // Минский консилиум–2014 : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, г. Минск, 10–11 июня 2014 г. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; под ред. Ю. Е. Демидчика [и др.]. – Минск, 2014. – С. 242–246.

### **Тезисы докладов**

15. Air-Trapping and Decreased Diffusion Capacity in Patients with Severe Asthma / O. N. Kharevich, I. M. Lapteva, E. A. Lapteva, A. V. Tomashevsky, E. G. Koroleva // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40, suppl. 56. – P. 505.

16. Functional and immunological abnormalities in patients with severe asthma / O. N. Kharevich, I. M. Lapteva, E. A. Lapteva, E. G. Koroleva, N. S. Shpakouskaya // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, suppl. 57. – P. 2014.

17. Clinical and pathophysiological features of asthma phenotypes / O. N. Kharevich, I. M. Lapteva, E. A. Lapteva, N. S. Shpakouskaya, M. I. Dzusmikeyeva, E. G. Koroleva // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, suppl. 57. – P. 2130.

18. Порахонько, Н. А. Метод индуцированной мокроты в мониторинге контроля астмы / Н. А. Порахонько, И. М. Лаптева, О. Н. Харевич // XXIII

Национальный конгресс по болезням органов дыхания, г. Казань, 22–25 окт. 2013 г. : сб. тр. / под ред. акад. А. Г. Чучалина. – М., 2014. – С. 49–50.

19. Харевиц, О. Н. Применение кластерного анализа для выделения фенотипов астмы / О. Н. Харевиц // *Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье : тез. XVII Всерос. мед.-биол. конф. молодых исследователей (с междунар. участием)*, 19 апр. 2014 г., С.-Петербург. гос. ун-т / гл. ред.: П. К. Яблонский. – СПб., 2014. – С. 479–480.

20. Kharevich, O. N. Factors Associated with Irreversible Airway Obstruction in Patients with Asthma / O. N. Kharevich, I. M. Lapteva, E. A. Lapteva // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, suppl. 58. – P. 1760.

21. Long-acting anticholinergics in the treatment of severe asthma with irreversible airway obstruction / O. N. Kharevich, I. M. Lapteva E. A., Lapteva, G. K. Novskaya, I. G. Lantukhova, I. V. Dovnar, O. M. Burak // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, suppl. 58. – P. 2426.

22. Фенотипические особенности астмы с разной степенью обратимости бронхиальной обструкции / О. Н. Харевиц, И. М. Лаптева, Е. А. Лаптева, А. В. Томашевский, Е. Г. Королева, Н. С. Шпаковская // *XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания*, г. Москва, 14–17 окт. 2014 г. : сб. тр. / под ред. акад. А. Г. Чучалина. – М., 2014. – С. 48.

### **Инструкции по применению**

23. Алгоритм диагностики клиничко-патолофизиологических фенотипов при тяжелой астме : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 20.12.2012 / РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; И. М. Лаптева, О. Н. Харевиц, Н. А. Порахонько, Е. А. Лаптева. – Минск, 2012. – 5 с.

24. Метод дифференцированной базисной терапии бронхиальной астмы с тяжелым неконтролируемым течением : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013 / РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; И. М. Лаптева, О. Н. Харевиц, Н. А. Порахонько, Е. А. Лаптева. – Минск, 2013. – 5 с.

## РЕЗЮМЕ

**Харевич Ольга Николаевна**

### **КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ**

**Ключевые слова:** тяжелая астма, клиничко-патогенетические особенности, фенотипы тяжелой астмы, сочетание астмы и ХОБЛ.

**Цель исследования:** повысить эффективность диагностических мероприятий у пациентов с тяжелой астмой на основе выявления клиничко-патогенетических паттернов различных фенотипов заболевания.

**Методы исследования:** сбор клиничко-анамнестических данных, оценка контроля астмы, функциональное, рентгенологическое, иммунологическое исследование, цитологическое исследование индуцированной мокроты, а также методы статистического анализа.

#### **Полученные результаты и их новизна.**

Установлены характерные клиничко-функциональные, цитологические и иммунологические особенности тяжелой астмы по сравнению с более легкими формами заболевания, которые заключаются в формировании особого респираторного паттерна (развитие необратимой обструкции и гиперинфляции легких), связанного с персистирующим нейтрофильным воспалением в дыхательных путях с вовлечением системных иммуно-воспалительных реакций.

Установлена возможность выделения двух фенотипов тяжелой астмы с различными клиничко-патофизиологическими характеристиками (фенотип тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией и фенотип тяжелой лабильной астмы). Показан различный ответ пациентов с предложенными фенотипами на стандартную базисную терапию в динамике, что позволяет дифференцированно выбирать цели базисной терапии с учетом фенотипа заболевания. Созданы две модели для определения принадлежности пациента с тяжелой астмой к одному из фенотипов.

Впервые установлено, что сочетание и астмы и ХОБЛ имеет структурно-функциональные и иммунологические отличия от фенотипа тяжелой астмы с необратимой бронхиальной обструкцией, а также характеризуется более неблагоприятным течением.

**Рекомендации по использованию:** при ведении пациентов с тяжелой астмой целесообразно учитывать наличие различных фенотипов заболевания.

**Область применения:** пульмонология, терапия.

## РЭЗЮМЕ

Харэвіч Вольга Мікалаеўна

### КЛІНІКА-ПАТАГЕНЕТЫЧНЫЯ І ФЕНАТЫПІЧНЫЯ АСАБЛІВАСЦІ ЦЯЖКАЙ АСТМЫ

**Ключавыя словы:** цяжкая астма, клініка-патагенетычныя асаблівасці, фенатыпы цяжкай астмы, спалучэнне астмы і ХАЗЛ.

**Мэта даследавання:** павышэнне эфектыўнасці дыягнастычных мерапрыемстваў у пацыентаў з цяжкай астмай на аснове выяўлення клініка-патагенетычных патэрнаў розных фенатыпаў захворвання.

**Метады даследавання:** збор клініка-анамнестычных звестак, ацэнка кантролю астмы, функцыянальнае, рэнтгеналагічнае, імуналагічнае даследаванне, цыталагічнае даследаванне індукаванай макроты, а таксама метады статыстычнага аналізу.

#### **Атрыманыя вынікі і іх навізна.**

Вызначаны характэрныя клініка-функцыянальныя, цыталагічныя і імуналагічныя асаблівасці цяжкай астмы ў параўнанні з больш лёгкімі формамі захворвання, якія заключаюцца ў фарміраванні асаблівага рэспіраторнага патэрна (развіццё незваротнай абструкцыі і гіперінфляцыі лёгкіх), звязанага з хранічным нейтрафільным запаленнем у дыхальных шляхах, а таксама з сістэмнымі імуна-запаленчымі рэакцыямі.

Устаноўлена магчымасць вылучэння двух фенатыпаў цяжкай астмы з рознымі клініка-патафізіялагічнымі характарыстыкамі (фенатып цяжкай астмы з незваротнай бронхіяльнай абструкцыяй і фенатып цяжкай лабільнай астмы). Паказаны розны адказ пацыентаў з прапанаванымі фенатыпамі на стандартную базісную тэрапію, што дазваляе дыферэнцыраваць выбіраць тактыку базіснай тэрапіі з улікам фенатыпа захворвання. Створаны дзве мадэлі для вызначэння прыналежнасці пацыента з цяжкай астмай да аднаго з фенатыпаў.

Упершыню ўстаноўлена, што спалучэнне астмы і ХАЗЛ мае структурна-функцыянальныя і імуналагічныя адрозненні ад фенатыпу цяжкай астмы з незваротнай бронхіяльнай абструкцыяй, а таксама характарызуецца больш неспрыяльным цячэннем.

**Рекамендаціі па выкарыстанні вынікаў:** пры вядзенні пацыентаў з цяжкай астмай мэтазгодна ўлічваць наяўнасць розных фенатыпаў захворвання.

**Вобласць ужывання:** пульманалогія, тэрапія.

## SUMMARY

**Kharevich Olga Nikolaevna**

### CLINICOPATHOGENETIC AND PHENOTYPIC FEATURES OF SEVERE ASTHMA

**Keywords:** severe asthma, clinical and pathogenetic features, severe asthma phenotypes, asthma-COPD overlap.

**Objective:** to improve the efficiency of diagnostic procedures in patients with severe asthma by identifying clinical and pathogenetic patterns of different phenotypes of the disease.

**Methods:** collection of clinical and anamnestic data, the assessment of asthma control, functional, radiological, immunological investigation, induced sputum cytology, and the methods of statistical analysis.

**Results and their novelty.**

Specific clinical, functional, cytological and immunological characteristics of severe asthma compared with nonsevere disease were revealed. These characteristics include occurrence of particular respiratory pattern (development of irreversible obstruction and lung hyperinflation) associated with persistent neutrophilic airway inflammation and systemic immune and inflammatory reactions.

The possibility of identification of two phenotypes of severe asthma with a variety of clinical and pathophysiologic characteristics (phenotype of severe asthma with irreversible airway obstruction and phenotype of severe labile asthma) was demonstrated. Revealed different response of patients with proposed phenotypes to standard basic therapy substantiates differentiated approach to choose the basic therapy taking into account the severe asthma phenotype. Two models have been created for assignment of the patient with severe asthma to one of the phenotypes.

For the first time it was found out that the asthma-COPD overlap has structural, functional and immunological differences from the phenotype of severe asthma with irreversible airway obstruction and is characterized by a more unfavorable course.

**Recommendations for the use of the results:** it is reasonable to take into account the existence of different phenotypes of the disease in management of patients with severe asthma

**Field of application:** pulmonology, therapy.