

ВЫЯВЛЕНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹ Т.П.Новикова, ² И.Б.Марченкова

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
ул. П.Бровки 3 корп. 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации,
управления и экономики здравоохранения (РНПЦ МТ),
ул. П.Бровки, 7а, 220013, г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты комплексного исследования по формированию структурной модели патогенетических форм аллергической бронхиальной астмы (БА) легкого течения у пациентов трудоспособного возраста. Построению модели предшествовал содержательный и статистический анализ потенциально информативных признаков. В результате, для построения классификационной модели были отобраны два информативных показателя. Итоговая структурная модель позволила выявить три класса больных, каждый из которых отражает отдельную патогенетическую форму БА и является основой для выявления его специфики. Знание этих вариантов сенсibilизации организма пациента позволит обосновать алгоритмы дифференцированного лечения аллергической бронхиальной астмы на ранней стадии развития заболевания.

Ключевые слова: аллергическая бронхиальная астма; патогенетический вариант; вариант сенсibilизации.

Астма – одно из часто встречающихся неинфекционных заболеваний как в мире в целом, так и в нашей стране [1, 2]. По данным ВОЗ, более 300 миллионов жителей нашей планеты имеют такой диагноз, что составляет до 8% взрослого населения и около 10% детей [3, 7, 8]. В Республике Беларусь заболеваемость взрослого населения в 2014 г. составила 0,82%, что в среднем в 10 раз ниже, чем в странах Европы. Среди белорусов преобладают пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы (БА). В нашей стране это 70% пациентов, в то время как в США такую степень тяжести заболевания имеют только 20% больных [1, 8]. Заболевание способно влиять на физические возможности пациента, его психический статус [4, 5]. Астма входит в перечень заболеваний, наличие которых ограничивает выбор профессии и допуск к работе в определенных условиях [3–5]. При отсутствии лечебной программы и динамического наблюдения за пациентами со стороны медицинских работников БА становится причиной стойкой утраты нетрудоспособности, что ведет за собой дополнительные затраты бюджетных средств государства на выплаты пенсии по инвалидности, льготное обеспечение пациентов лекарствами, увеличение частоты госпитализаций в стационар для купирования обострений заболевания [4, 7].

В последнее время большое внимание уделяется изучению астмы тяжелого течения, в то время как важное значение для предотвращения развития тяжелой формы имеют раннее выявление легкой формы и своевременное начало терапии, подбор оптимальных лечебных программ уже на начальной стадии заболевания, что позволит пациентам достичь ремиссии заболевания на годы [1, 3, 5].

Доля аллергической и смешанной формы в общей структуре заболеваемости БА достигает 80% [3, 8]. Эти формы заболевания, как правило, дебютируют раньше: в детском и юношеском возрасте [1, 4, 8]. Именно для этих пациентов существенную роль играет выявление причинно-значимого аллергена или группы аллергенов [2, 6]. Правильно выявленный сенсibilизирующий агент позволяет применить в программе лечения пациент-специфическую алерговакцинацию. Этот метод способен вызвать ремиссию аллергического заболевания на срок 10–20 лет, предотвратить прогрессирование, формирование более тяжелого течения БА [3, 4, 8, 9]. Такой патогенетически правильный подход к терапии позволит уменьшить потребность или полностью отменить на время ремиссии медикаментозную терапию, улучшить качество жизни пациента, расширить его физические возможности [3, 7, 8].

Анализ литературных источников позволяет предположить, что в зависимости от варианта сенсибилизации и конституциональных особенностей пациента течение астмы будет иметь свои особенности, знание которых позволит формировать оптимальные программы лечения и реабилитации, точнее прогнозировать течение и исход заболевания [3–5, 7]. Эта гипотеза и стала основанием для изучения патогенетической гетерогенности аллергической астмы.

Цель работы – сформировать структурную модель патогенетических форм аллергической БА легкого течения у пациентов трудоспособного возраста.

Материалы и методы

В исследование на базе аллергологического кабинета и пульмонологического отделения УЗ «Минская областная клиническая больница» были включены 104 человека, проживающих в г. Минске и Минской области, в том числе 72 пациента с аллергической БА, имеющих легкое контролируемое течение и дыхательную недостаточность (ДН) 0–1, сформировавших основную группу, и 32 практически здоровых добровольца (группа сравнения).

Обследование включало: физикальный осмотр врача-аллерголога, исследование лабораторных показателей сыворотки крови, общего и специфических иммуноглобулинов E (IgE), циркулирующих иммунных комплексов, определение уровня интерлейкинов (IL) 4, 10, 13. Пациентам проводились кожные пробы с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, грибковыми аллергенами. С целью оценки системы органов дыхания всем пациентам выполнено спирометрическое исследование (ФВД), при наличии дыхательной недостаточности выполнялась проба с бронхолитиком. Пикфлоуметрию (ПФМ) пациенты выполняли самостоятельно дважды в день в течение 14 дней с помощью прибора ИПСВ-1 (завод «Электроника», Республика Беларусь). Все пациенты осмотрены ЛОР-врачом, все заполнили анкету-опросник на наличие очага плесневого поражения в доме, где они проживают. Проводился также анализ схем лечения пациентов, частоты обострений, вызовов скорой помощи (СП), госпитализаций с момента установления диагноза БА и в течение 12 месяцев после обследования. Определение общего иммуноглобулина E и циркулирующих иммунных комплексов проводили электроиммунолюминисцентным методом с использованием закрытого анализатора COBAS, определение специфических иммуноглобулинов E проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Euroimmun (Германия), опре-

деление уровня IL-4, IL-10, IL-13 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной системе Windows с использованием пакета прикладных программ Statistic 6.0.

Результаты

Исследование патогенетической гетерогенности БА возможно на базе структурной (классификационной) модели, репрезентативной относительно структуры патогенетических форм БА в исследуемой выборке. Такая модель должна иметь в своем составе небольшое число достаточно представительных классов и хорошо различать как больных и здоровых, так и различные патогенетические варианты БА. То есть, при имеющейся выборке оптимальная структурная модель патогенетических форм должна включать 3–4 класса пациентов по 15–30 человек, при этом в составе каждого класса должно быть не менее 85% либо больных, либо здоровых в отношении БА. Такая модель может быть построена на базе адекватного классификационного алгоритма в пространстве содержательно и статистически информативных признаков. Поэтому построению модели предшествовал содержательный и статистический анализ потенциально информативных признаков: *форма, течение, период, IL, уровень общего и специфических IgE, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)*. Статистический анализ проводился на основе оценки различий значений этих признаков в выборках больных и здоровых, содержательный анализ предполагал отбор патогенетически значимых признаков.

В результате для построения классификационной модели были отобраны три информативных показателя: ЦИК, IgE общий и IL-13. Для каждого показателя была посчитана сумма рангов. Результаты статистической оценки различий между группами здоровых и больных по критерию Манна-Уитни для этих показателей приведены в табл. 1.

Для проверки информативности сформированного пространства признаков выполнено построение и оценка серии классификаций с использованием кластерного анализа по алгоритму k-средних. Ни одна из полученных классификаций не соответствовала в должной мере критериям оптимальной модели. Однако, когда из анализа был исключен признак IL-13, удалось получить вполне удовлетворительную классификацию. Ее характеристика приведена в табл. 2.

Как следует из представленных в табл. 2 данных, в трех (1, 2 и 4) из четырех классов получен

Таблица 1

**Критерий Манна-Уитни для информативных показателей
(объем выборки: больных – 72, здоровых – 32)**

| Признак | Сумма рангов в группе больных | Сумма рангов в группе здоровых | Критерий Манна-Уитни | Уровень значимости |
|-----------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------|
| IL-13 | 4014,5 | 1445,5 | 884,5 | 0,04 |
| IgE общий | 4757,0 | 703,0 | 142,0 | 0,001 |
| ЦИК | 4649,5 | 810,5 | 249,5 | 0,001 |

Таблица 2

**Характеристика классов структурной модели,
полученной в двумерном пространстве признаков (ЦИК, IgE общий)**

| № класса | Число пациентов | | |
|----------|-----------------|---------------|----------------|
| | Общее | Число больных | Число здоровых |
| 1 | 20 | 20 | 0 |
| 2 | 35 | 34 | 1 |
| 3 | 28 | 16 | 12 |
| 4 | 21 | 2 | 19 |

высокий уровень разделения больных и здоровых. Класс №3 содержит примерно поровну больных и здоровых относительно БА лиц. Таким образом, данная классификация подтверждает высокую информативность выбранного двумерного пространства признаков. Однако, классификация, имеющая один класс смешанного состава, может быть использована только в качестве базовой для дальнейшей разработки структурной модели БА и не может служить основой для построения окончательной структурной модели патогенетических форм аллергической БА легкого течения. Поэтому на следующем этапе поиска оптимальной структурной модели патогенетических форм БА классификация в двумерном пространстве эффективных признаков была выполнена только на выборке больных. Характеристика полученной классификации приведена в табл. 3.

Данная классификация содержит три класса достаточного объема и один минорный класс и является хорошей структурной моделью патогенетических форм аллергической БА. Содержательной интерпретации в этой классификации подлежат все 4 класса, однако в итоговую модель мо-

гут быть включены только первые три основных класса, объем которых позволяет проводить необходимое статистическое оценивание.

Таким образом, итоговая структурная модель позволила выявить три класса больных, каждый из которых отражает отдельную патогенетическую форму БА и является основой для выявления его специфики.

Первый класс характеризовался сочетанием сенсибилизации к круглогодичным и сезонным пыльцевым аллергенам и включал 16 пациентов, которые имели уровень общего IgE $227,9 \pm 96,6$ МЕ/мл, ЦИК в сыворотке крови $93,9 \pm 19$ МЕ/мл. Класс условно назван «клещи – грибы – пыльца».

Второй класс, особенностью пациентов которого было наличие сочетанной сенсибилизации только к круглогодичным аллергенам (клещи домашней пыли + грибы рода *Penicillium*), но отсутствовала сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, составили 22 пациента, которые имели более низкий уровень общего IgE ($154,4 \pm 64,9$ МЕ/мл) и ЦИК ($50,7 \pm 9,2$ МЕ/мл). Этот класс получил условное название «клещи – грибы».

Таблица 3

**Характеристика классов структурной модели,
полученной в двумерном пространстве признаков (ЦИК, IgE общий)
для выборки больных бронхиальной астмой**

| № класса | Число пациентов |
|----------|-----------------|
| 1 | 16 |
| 2 | 22 |
| 3 | 31 |
| 4 | 3 |
| Всего | 72 |

Третий класс – «либо клещи, либо грибы» – характеризовался наличием сенсibilизации изолированно к одному виду бытовых аллергенов и включал 31 пациента. Уровень общего IgE у пациентов этого класса составил $86,7 \pm 38,2$ МЕ/мл, ЦИК – $23,9 \pm 7,6$ МЕ/мл.

Заключение

Аллергическая БА неоднородна и имеет некоторые особенности патогенеза, позволяющие выделить клинико-иммунологические варианты этой формы заболевания. Выявленная патогенетическая гетерогенность аллергической астмы легкого течения выражается в наличии разных вариантов сенсibilизации организма пациентов к разным группам аллергенов. Знание этих вариантов сенсibilизации организма пациента позволит обосновать алгоритмы дифференцированного лечения аллергической БА на ранней стадии развития заболевания, что, в свою очередь, позволит стандартизировать и четко организовать оказание медицинской помощи пациентам этой группы в организациях здравоохранения Республики Беларусь, а также оптимизировать финансовые затраты государства, направляемые на бесплатное лекарственное обеспечение для больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ненартович, И.А.* Анализ содержания специфических иммуноглобулинов E в сыворотке крови школьников с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И.А.Ненартович, В.Ф.Жерносец, А.Г.Романюк // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2014. – №2. – С.103–120.
2. *Гончарова, И.А.* Ликвидация очагов плесневого поражения в квартире №2 по ул. Семенова 21: Отчет о НИР / И.А.Гончарова [и др.]. – Минск: Институт микробиологии НАН Беларуси, 2009.
3. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / под ред. А.Г.Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – 224 с.
4. *Ненашева, Н.М.* Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы / Н.М.Ненашева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – №4. – С.12–18.
5. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание/ Российское респираторное общество и Ассоциация медицинских обществ по качеству; под ред. А.Г.Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 800 с.
6. *Царев, С.В.* Клинические особенности полипозного риносинусита с грибковой сенсibilизацией / С.В.Царев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – №2. – С.133–134.
7. *Шаймуратов, Р.И.* Долгосрочный прогноз бронхиальной астмы: от постановки диагноза до хронизации / Р.И.Шаймуратов, А.А.Визель // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т.5, №1. – С.56–62.

8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). – Mode of access: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf. – Date of access: 12.04.2017.
9. *Gergen, P.J.* The association of individual allergen reactivity with Respiratory disease in a national sample: data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 2006-08 (NHANES II) / P.J.Gergen, P.C.Turkeltaub // J Allergy Clin Immunol. – 2002. – Vol.90. – P.579–588.

DETECTION OF PATHOGENETIC DIVERSITY OF ALLERGIC ASTHMA

¹ T.P.Novikova, ² I.B.Marchenkova

¹ Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, P.Brovki Str., 3 building 3, 220013, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health (RSPC MT), P.Brovki Str. 7a, 220013, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of a complex research on formation of structural model of pathogenetic forms of mild allergic asthma (AA) among working-age patients. Creation of model was preceded by the substantial and statistical analysis of potentially informative signs. As a result, two informative indicators were selected for creation of classification model. The total structural model allowed highlight three classes of patients, each of which reflects AA separate pathogenetic form and makes a basis for identification of its specifics. The knowledge of asthma patients variants of sensitization will allow to justify the algorithms of differential treatment of allergic bronchial asthma at the early stage of the disease.

Keywords: allergic bronchial asthma; pathogenetic variant; sensitization variant.

Сведения об авторах:

Новикова Татьяна Петровна, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра гериатрии и геронтологии с курсом аллергологии и профпатологии, исследователь; тел.: (+37517) 3400092; e-mail: tatyana_n@tut.by.

Марченкова Ирина Борисовна, ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», лаборатория организационных технологий первичной медицинской помощи, старший научный сотрудник; тел.: (+37517) 2907552; e-mail: irina_marchenkova@tut.by.

Поступила 17.04.2017 г.