



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-358-366

УДК 616.248-074/-076

EDN: LYRKDO



С.Ю. Маймышева¹, Л.К. Каражанова¹, А.А. Чиныбаева²,
А.Ю. Орехов¹

¹— НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан²— НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ В ФЕНОТИПИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

S.Yu. Maimysheva¹, L.K. Karazhanova¹, A.A. Chinybaeva²,
A.Yu. Orekhov¹

¹— NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan²— NCJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan

Cluster Analysis in Phenotyping Patients with Severe Bronchial Asthma

Резюме

Один из десяти пациентов с бронхиальной астмой имеет тяжелую астму, которая характеризуется наличием нескольких клинических фенотипов. **Цель исследования** — идентификация клинических фенотипов пациентов с трудноконтролируемой и тяжелой БА на основе кластерного анализа. **Материалы и методы.** Проведено поперечное исследование с включением 200 пациентов с трудноконтролируемой БА. Критерии включения в исследование: тяжелая и трудноконтролируемая БА, все пациенты получали лечение согласно 4-5-й ступени согласно рекомендациям GINA; возраст старше 18 лет. Критерии исключения: наличие хронической обструктивной болезни легких, активное инфекционное заболевание, в том числе инфекции респираторной системы, онкологические заболевания, беременность. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные исследования, а также исследовались уровни лептина, адипонектина, IL-6, IL-8, IL-4 и ФНО-α. С целью фенотипирования пациентов БА тяжелого течения был проведен кластерный анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ SPSS Statistics 20.0 и StatTech v. 4.7.2 (ООО «Статтех», Россия). **Результаты.** В исследовании было включено 200 пациентов, имеющих трудноконтролируемую БА, медиана возраста участников исследования составила 53,5 (39,0-59,25) лет. В результате кластерного анализа, выполненного методом k-средних, выделено 3 кластера. Были получены значимые различия в ИМТ, уровне эозинофилии и IgE, а также лептина ($p < 0,001$ при сравнении 3 кластеров). Также установлены различия в уровнях провоспалительных цитокинов, в первую очередь IL-4 ($p=0,003$ для 3 кластеров) и ФНО-α и IL-8 ($p < 0,001$ при сравнении 3 кластеров). Установлено, что развитие гиперэозинофилии у пациентов с трудноконтролируемой БА может быть опосредовано не только уровнем ИЛ-4 (1,326, 95 %ДИ 1,132-1,554), но и ФНО-α (ОШ 1,046, 95 %ДИ 1,022-1,07) и ИЛ-8 (ОШ 1,054, 95 %ДИ 1,024-1,085). **Заключение.** Нами идентифицировано 3 кластера пациентов с трудно-контролируемой бронхиальной астмой на основе изучения клинико-лабораторных и инструментальных данных. Каждый идентифицированный кластер характеризуется специфической комбинацией лабораторных маркеров, что может учитываться при дальнейшем лечении пациентов с данным фенотипом астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, кластерный анализ, цитокины, лептин, эозинофил

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НАО «Медицинский университет Семей» (решение № 11 от 27.09.2017). Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

Статья получена 23.02.2025 г.

Одобрена рецензентом 30.03.2025 г.

Принята к публикации 10.04.2025 г.

Для цитирования: Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Чиныбаева А.А. и др. КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ В ФЕНОТИПИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(5): 358-366. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-358-366. EDN: LYRKDO

Abstract

One in 10 patients with asthma suffers from severe asthma, which is characterized by the presence of several clinical phenotypes. **The aim of the study** is to identify the clinical phenotypes of patients with difficult-to-control and severe asthma based on cluster analysis. **Materials and Methods:** A cross-sectional study was conducted, including 200 patients with difficult-to-control asthma. Inclusion criteria: severe and difficult-to-control asthma, all patients received treatment according to the 4th-5th step of the provided guidelines (GINA); age over 18 years. Exclusion criteria: the presence of chronic obstructive pulmonary disease, active infectious diseases, including respiratory infections, oncological diseases, pregnancy. All patients underwent clinical and laboratory tests, and levels of leptin, adiponectin, IL-6, IL-8, IL-4, and TNF- α were measured. To phenotype patients with severe asthma, cluster analysis was performed. Statistical data processing was conducted using SPSS Statistics 20.0 and StatTech v. 4.7.2 (StatTech, Russia). **Results:** The study included 200 patients with difficult-to-control asthma, with a median age of 53.5 (39.0-59.25) years. As a result of the cluster analysis using the k-means method, 3 clusters were identified. Significant differences were found in BMI, eosinophil count, IgE levels, and leptin ($p < 0.001$ when comparing the 3 clusters). Differences were also found in the levels of pro-inflammatory cytokines, primarily IL-4 ($p = 0.003$ for the 3 clusters), TNF- α , and IL-8 ($p < 0.001$ when comparing the 3 clusters). It was established that the development of hyper-eosinophilia in patients with difficult-to-control asthma may be mediated not only by the IL-4 level (1.326, 95 % CI 1.132-1.554), but also by TNF- α (OR 1.046, 95 % CI 1.022-1.07) and IL-8 (OR 1.054, 95 % CI 1.024-1.085). **Conclusion:** We identified 3 clusters of patients with difficult-to-control bronchial asthma based on the study of clinical, laboratory, and instrumental data. Each identified cluster is characterized by a specific combination of laboratory markers, which can be taken into account when further treating patients with this asthma phenotype.

Key words: bronchial asthma, cluster analysis, cytokines, leptin, eosinophils

Conflict of interests

The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the Local Ethics Committee of Semey Medical University, Kazakhstan (extract from the protocol No. 11. September 27, 2017). Informed consent was obtained from all subjects participating in the study. Written informed consent was also obtained from patients for the publication of this article

Article received on 23.02.2025

Reviewer approved 30.03.2025

Accepted for publication on 10.04.2025

For citation: Maimysheva S.Yu., Karazhanova L.K., Chinybaeva A.A. et al. Cluster Analysis in Phenotyping Patients with Severe Bronchial Asthma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(5): 358-366. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-5-358-366. EDN: LYRKDO

БА — бронхиальная астма; ИЛ (IL) — интерлейкин; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ФНО- α — фактор некроза опухоли α ; ПСВ — пиковая скорость выдоха

Введение

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, ассоциированное с хроническим воспалением респираторного тракта [1], представляет собой одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний. Согласно результатам крупных эпидемиологических отчетов, ее встречаемость составляет около 262 млн случаев в мире [2]. При этом один из десяти таких пациентов имеет трудноконтролируемую БА, несмотря на лечение ингаляционными кортикостероидами в сочетании с одним или несколькими бронходилататорами [3].

Подход, рекомендованный экспертами GINA, основанный на фенотипировании пациентов с БА, основан на детерминации ассоциаций между конкретным фенотипом БА и паттернами эффективности ее лечения. Одним из таких фенотипов является тяжелая БА (подгруппа трудноконтролируемой БА). Проведенные за последние десятилетия исследования показали, что часть таких пациентов имеет Th2-опосредованный эндотип БА [4], основой которого является гиперэозинофилия с повышенной выработкой интерлейкина (IL) 4, 5 и 13 [5]. В тоже время имеющиеся данные показывают неоднородность клинического портрета пациентов с неконтролируемой и тяжелой БА, так в исследовании

TENOR II не было установлено различий в уровне эозинофилии среди пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА [6]. Таким образом, для эффективного ведения пациентов с фенотипом тяжелой или трудноконтролируемой БА требуется не ограничиваться подходом, основанном только лишь на оценке маркеров атопии, но также и оценивать клиническо-лабораторные характеристики пациентов.

Целью нашего исследования стала идентификация клинических фенотипов пациентов с трудноконтролируемой БА на основе кластерного анализа.

Материалы и методы исследования

Нами проведено поперечное исследование, в которое были включены 200 пациентов с трудноконтролируемой БА. Пациенты были госпитализированы в стационар с симптомами обострения заболевания в период с января 2019 по январь 2022 гг. Критерии включения в исследование: тяжелая и трудноконтролируемая БА, диагноз которой соответствовал международным критериям GINA, при этом все пациенты получали лечение согласно 4-5-й ступени указанных рекомендаций; возраст старше

18 лет. Критерии исключения: наличие хронической обструктивной болезни легких, активное инфекционное заболевание, в том числе инфекции респираторной системы, онкологические заболевания, беременность. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные исследования (общий анализ крови и мокроты, биохимический анализ крови с изучением параметров липидного и углеводного обменов). Концентрацию в крови лептина, адипонектина (т.е. маркеров адипокинового статуса), IL-6, IL-8, IL-4 и ФНО- α изучали с использованием доступных коммерческих наборов для иммуноферментного анализа согласно официальным инструкциям производителей. Спирометрия проводилась также всем пациентам на аппарате BTL-08 Spiro Pro (Великобритания), в итоговый анализ включались только результаты тестов, выполненных согласно рекомендациям American Thoracic Society and European Respiratory Society [7].

Все пациенты подписывали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НАО «Медицинский университет Семей» (решение № 11 от 27.09.2017).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ SPSS Statistics 20.0 и StatTech v. 4.7.2 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ); для сравнения использовали критерий Стьюдента для независимых выборок. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ — $Q3$). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, для выявления связи между номинальными переменными использовали χ^2 Пирсона. Различия между сравниваемыми переменными считались значимыми при $p < 0,05$.

Кластерный анализ

С целью фенотипирования пациентов БА тяжелого течения был проведен кластерный анализ. На первом шаге для определения количества групп сравнения, была проведена иерархическая классификация с построением дендрограммы с применением метода Варда и оценкой квадрата расстояния Евклида. В дальнейшем проведен 2-й этап классификации методом k -средних с включением заданного количества кластеров, выявленных с помощью иерархического кластерного подхода. Евклидово расстояние послужило мерой расстояния при определении как внутри-, так и межкластерных

взаимосвязей. Сравнение в группах кластерного анализа (более 2 несвязанных выборок) проводили с применением критерия Краскела-Уолиса с последующей поправкой Бонферрони.

Результаты

Общая характеристика пациентов

В исследовании было включено 200 пациентов, имеющих трудноконтролируемую БА, медиана возраста участников исследования составила 53,5 (39,0-59,25) лет, минимальный и максимальный возраст 19 и 68 лет соответственно. Среди пациентов 80 или 40 % были мужчины, 120 или 60 % — женщины; возраст мужчин составил 55 (38,75-61,0) лет, женщин — 52,0 (39,75-58,0), $p=0,354$. Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Согласно полученным данным, среди всех пациентов с неконтролируемой БА ИМТ составил 27,05 (23,1-28,42) kg/m^2 , уровень сывороточного IgE составил 107 (85,75-150,0) kE/l , ОФВ1 58,0 (55,0-65,25) %.

Кластерный анализ

На данном этапе анализа для верификации фенотипов больных на основе выделения скрытых группирующих признаков проведен иерархический кластерный анализ. В результате была построена дендрограмма, которая визуально позволила выявить 3 очевидных тренда в общей массе параметров, включающей 17 переменных (рисунок 1).

Полученные 3 кластера имели определенные различия в ключевых аспектах формирования тяжелой и трудноконтролируемой БА. Так, были получены значимые различия в ИМТ ($p < 0,001$ при сравнении между 3 кластерами), пациенты 1 и 3 кластера имели ИМТ соответствовавший избыточной массе тела, а пациенты 2 кластера — его нормальный уровень ($p < 0,001$ для 3 групп). Кроме того, кластер 2 и 3 имели более высокий уровень эозинофилии периферической крови, уровень IgE выше референсных значений был установлен только во 2 кластере ($p=0,03$ для 3 кластеров) (таблица 2).

Первый кластер включал 67 пациентов с трудноконтролируемой БА. Данная когорта пациентов характеризовалась более старшим возрастом с превалированием женщин. Также 85,1 % имели больший уровень ИМТ (Me 28,2 kg/m^2), соответствовавший избыточной массе тела. Клинически пациенты характеризовались более выраженными обструктивными изменениями дыхательных путей по данным спирометрии (ФЖЕЛ 60,0 % (55,0-62,0) и ОФВ1 55 % (48,0-57,0)). Пациентам данного кластера были характерны более выраженные нарушения жирового обмена с самым высоким уровнем лептина (19,18 ng/ml (14,52-22,64)) среди всех включенных в исследование пациентов. В тоже время отмечалось отсутствие эозинофилии (2 (1-3)), значение цитокинового профиля, в первую очередь ФНО- α и ИЛ-4, соответствовало минимальным значениям. Таким образом, данный кластер характеризовался «метаболическим» типом клинико-лабораторных изменений.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов

Признак	Все пациенты	Мужчины, (n=80)	Женщины, (n=120)	p
Возраст, лет	53,5 (39-59,25)	55 (38,75-61,0)	52,0 (39,75-58,0)	0,354 ^b
Рост, см	164,6±7,68 (163,53-165,67)	168,54±8,04 (166,75-170,33)	161,97±6,20 (160,85-163,1)	< 0,001 ^a
Вес, кг	78 (67,75-85,0)	80 (74,25-88,0)	74,5 (63,0-85,0)	< 0,001 ^b
ИМТ, кг/м²	27,05 (23,1-28,42)	27,05 (24,1-28,4)	27,1 (22,38-28,5)	0,720 ^b
ОТ, см	92,5 (85,0-98,0)	94,68±11,46 (89,95-99,41)	90,96±11,54 (87,05-94,86)	0,219 ^b
Офисное САД, мм рт.ст.	130 (120-140)	130 (120-140)	130 (140-140)	0,885 ^b
Офисное ДАД, мм рт.ст.	80 (80-90)	80 (80-90)	80 (80-90)	0,709 ^b
Эозинофиллы, %	7 (3,0-9,0)	7 (3,0-9,0)	7 (3,75-9,0)	0,693 ^b
Глюкоза крови, ммоль/л	6,0 (5,1-6,8)	5,9 (5,0-6,6)	6,0 (5,17-6,93)	0,257 ^b
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (3,3-5,9)	5,15 (3,27-5,9)	5,25 (3,3-5,9)	0,671 ^b
Адипонектин, нг/мл	17,14 (14,28-31,0)	18,85 (14,76-33,93)	16,65 (14,17-28,88)	0,404 ^b
Лептин, нг/мл	15,24 (5,42-21,67)	14,64 (5,56-50,1)	15,29 (5,28-22,33)	0,448 ^b
Ig E, кЕ/л	107 (85,75-150,0)	108,0 (86,75-157,75)	105,0 (85,0-147,0)	0,661 ^b
ОФВ1, %	58,0 (55,0-65,25)	58,0 (55,0-65,0)	60,0 (55,0-68,0)	0,220 ^b
ФЖЕЛ, %	62,0 (60,0-70,0)	62,0 (58,0-70,0)	63,5 (60,0-70,5)	0,206 ^b
ФНО-α, нг/мл	34,07 (12,99-56,34)	16,79 (12,52-56,75)	35,77 (13,55-56,33)	0,495 ^b
ИЛ-8, нг/мл	59,29 (42,36-65,36)	59,94 (45,37-64,35)	58,51 (40,14-65,81)	0,703 ^b
ИЛ-6, нг/мл	8,34 (4,35-12,05)	8,48±4,88 (7,39-9,56)	8,2±4,54 (7,38-9,02)	0,68 ^a
ИЛ-4, нг/мл	10,22 (9,93-10,31)	10,22 (9,32-10,22)	10,22 (10,22-10,71)	0,709 ^b

Примечание:
a — Параметрические критерий: критерий Стьюдента, M±SD (mean ± standard deviation);
b — Непараметрический критерий: Mann-Whitney U-test, Me(IQR), Q1-Q3

Table 1: General Clinical Characteristics of Patients

Criterion	All patients	Men, (n=80)	Women, (n=120)	p
Age, years	53,5 (39-59,25)	55 (38,75-61,0)	52,0 (39,75-58,0)	0,354 ^b
Height, cm	164,6±7,68 (163,53-165,67)	168,54± 8,04 (166,75-170,33)	161,97 ± 6,20 (160,85-163,1)	< 0,001 ^a
Weight, kg	78 (67,75-85,0)	80 (74,25-88,0)	74,5 (63,0-85,0)	< 0,001 ^b
BMI, kg/m²	27,05 (23,1-28,42)	27,05 (24,1-28,4)	27,1 (22,38-28,5)	0,720 ^b
Waist Circumference, см	92,5 (85,0-98,0)	94,68±11,46 (89,95-99,41)	90,96±11,54 (87,05-94,86)	0,219 ^b
Office SBP, mm Hg.	130 (120-140)	130 (120-140)	130 (140-140)	0,885 ^b
Office DBP, mm Hg	80 (80-90)	80 (80-90)	80 (80-90)	0,709 ^b
Eophinophils, %	7 (3,0-9,0)	7 (3,0-9,0)	7 (3,75-9,0)	0,693 ^b
Blood glucose, mmol/L	6,0 (5,1-6,8)	5,9 (5,0-6,6)	6,0 (5,17-6,93)	0,257 ^b
Total cholesterol, mmol/L	5,2 (3,3-5,9)	5,15 (3,27-5,9)	5,25 (3,3-5,9)	0,671 ^b
Adiponectin, ng/mL	17,14 (14,28-31,0)	18,85 (14,76-33,93)	16,65 (14,17-28,88)	0,404 ^b
Leptin, ng/mL	15,24 (5,42-21,67)	14,64 (5,56-50,1)	15,29 (5,28-22,33)	0,448 ^b
Ig E, kU/L	107 (85,75-150,0)	108,0 (86,75-157,75)	105,0 (85,0-147,0)	0,661 ^b
FEV1, %	58,0 (55,0-65,25)	58,0 (55,0-65,0)	60,0 (55,0-68,0)	0,220 ^b
FVC, %	62,0 (60,0-70,0)	62,0 (58,0-70,0)	63,5 (60,0-70,5)	0,206 ^b
TNF-α, ng/mL	34,07 (12,99-56,34)	16,79 (12,52-56,75)	35,77 (13,55-56,33)	0,495 ^b
IL-8, ng/mL	59,29 (42,36-65,36)	59,94 (45,37-64,35)	58,51 (40,14-65,81)	0,703 ^b
IL-6, ng/mL	8,34 (4,35-12,05)	8,48±4,88 (7,39-9,56)	8,2±4,54 (7,38-9,02)	0,68 ^a
IL-4, ng/mL	10,22 (9,93-10,31)	10,22 (9,32-10,22)	10,22 (10,22-10,71)	0,709 ^b

Note:
a — Parametric criteria: Student’s criterion, M±SD (mean ± standard deviation);
b — Non-parametric criteria: Mann-Whitney U-test, Me(IQR), Q1-Q3

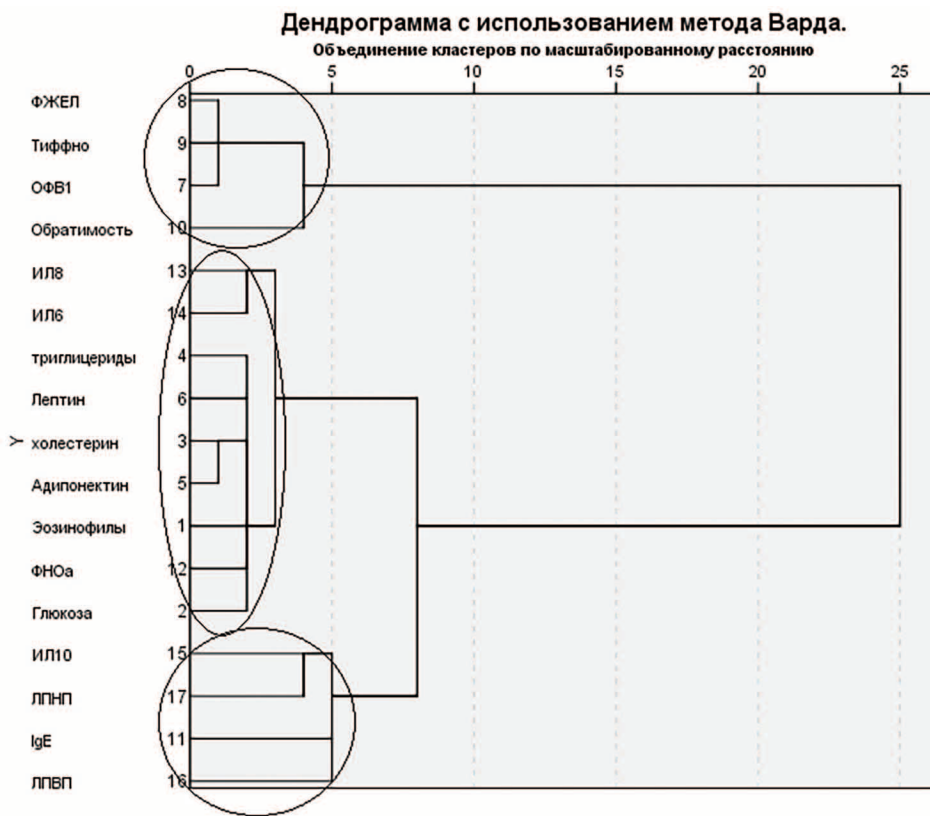


Рисунок 1.
Дендрограмма,
отражающая 3 основных
тренда в изучаемых
параметрах

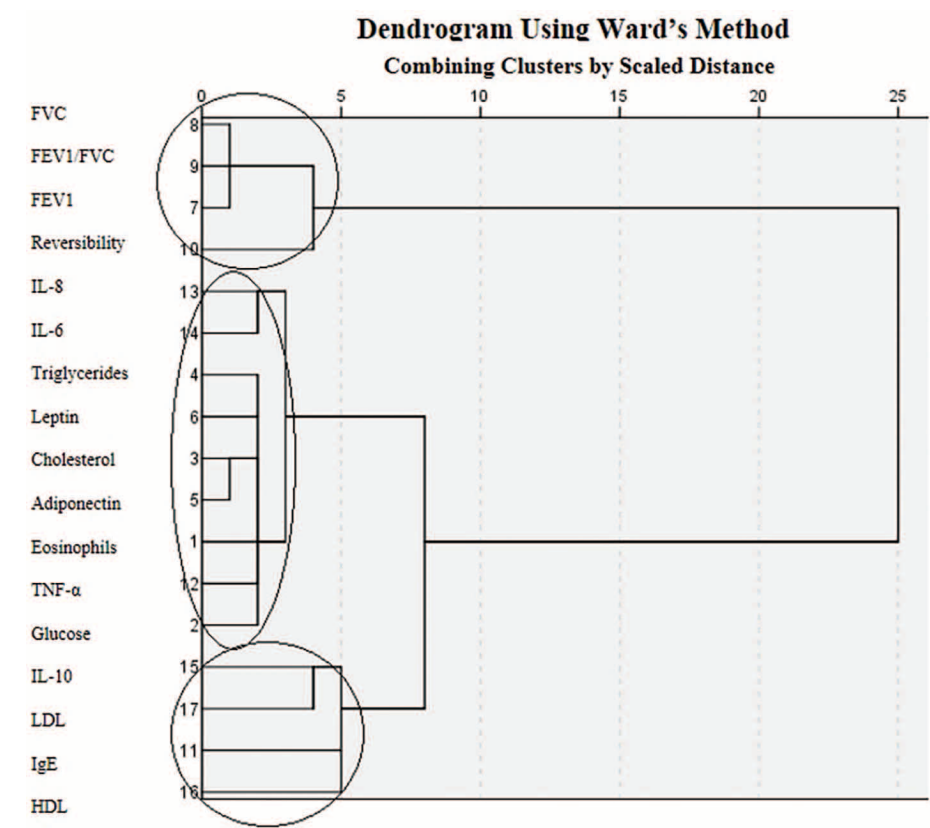


Figure 1:
Dendrogram showing three
main trends in the studied
parameters

Кластер 2 был самым малочисленным и включал 34 пациента. Это были молодые (Me возраста 38,5 лет) пациенты, которые имели нормальный ИМТ. Данный кластер характеризовался высоким уровнем IgE (145,5 кЕ/мл), наличием гиперэозинофилии в периферической крови (Me 9% (7-11)). Также данный кластер характеризовался умеренными нарушениями легочной

вентиляции с Me ФЖЕЛ 72,0%. Уровень лептина соответствовал минимальным значениям. В тоже время уровень ФНО-α (53,05 нг/мл (15,6-62,41)) и ИЛ-4 (10,22 нг/мл (10,22-14,02)) были наивысшими среди данной когорты пациентов (n =200), что определяло и более значимый уровень гиперсенситилизации пациентов — «аллергический» тип лабораторно-инструментальных изменений.

Таблица 2. Характеристика пациентов 3 кластеров

Параметр	Кластер 1, n=67	Кластер 2, n=34	Кластер 3, n=99	p
Возраст, лет	56 (42,5-61,0)	38,5 (32,5-51,0)	55,0 (44,0-60,0)	<0,001*
Пол:				
Мужской	32 (47,8 %)	15 (44,1 %)	33 (33,3 %)	0,153**
Женский	35 (52,2 %)	19 (55,9 %)	66 (66,7 %)	
Наличие МС	57 (85,1 %)	0 (0 %)	55 (55,6 %)	<0,001**
ИМТ, кг/м²	28,2 (27,3-29,75)	21,25 (20,12-22,3)	26,4 (23,11-28,35)	<0,001*
Эозинофилы, %	2 (1-3)	9 (7-11)	7 (5-9)	<0,001*
Адипонектин, нг/мл	15,6 (14,4-19,45)	32,47 (23,3-54,3)	16,61 (13,05-28,4)	<0,001*
Лептин, нг/мл	19,18 (14,52-22,64)	4,53 (3,2-6,5)	15,26 (5,52-22,3)	<0,001*
АСТ-тест	10 (9-12)	15 (12-16)	12 (10-14)	<0,001*
ОФВ1, %	55 (48,0-57,0)	68,5 (65,0-71,5)	61,0 (55-66)	<0,001*
ФЖЕЛ, %	60,0 (55,0-62,0)	72,0 (68,0-77,75)	64,0 (60,0-70,0)	<0,001*
ОФВ1/ФЖЕЛ	58,0 (52-59)	71,0 (63,5-75,0)	62,0 (58,0-68,0)	<0,001*
ПСВ д.п.	200,0 (195-220)	300,0 (300-320)	250,0 (230-280)	<0,001*
ПСВ п.п.	260,0 (250-280)	380 (362,5-395)	320,0 (300-350)	<0,001*
IgE, кЕ/л	105,0 (101,5-115,1)	145,5 (94,5-168,7)	88 (74-102)	<0,001*
ФНО-α, нг/мл	11,98 (6,42-13,57)	53,05 (15,6-62,41)	49,56 (14,57-56,41)	<0,001*
ИЛ-8, нг/мл	63,45 (61,24-66,22)	33,46 (22,17-45,73)	58,45 (43,01-65,73)	<0,001*
ИЛ-6, нг/мл	11,31 (9,04-12,95)	5,08 (2,09-6,15)	8 (3,79-11,6)	<0,001*
ИЛ-4, нг/мл	9,2 (9,37-10,1)	10,22 (10,22-14,02)	10,1 (8,84-10,44)	0,03*

Примечание. *Критерий Краскела-Уоллиса; **Хи-квадрат Пирсона; количественные переменные: Ме (Q1-Q3); номинальные переменные: количество (%)

Table 2. Characteristics of patients in the 3 clusters

Parameter	Cluster 1, n=67	Cluster 2, n=34	Cluster 3, n=99	p
Age, years	56 (42,5-61,0)	38,5 (32,5-51,0)	55,0 (44,0-60,0)	<0,001*
Sex:				
Male	32 (47,8 %)	15 (44,1 %)	33 (33,3 %)	0,153**
Female	35 (52,2 %)	19 (55,9 %)	66 (66,7 %)	
MS, %	57 (85,1 %)	0 (0 %)	55 (55,6 %)	<0,001**
BMI, kg/m2	28,2 (27,3-29,75)	21,25 (20,12-22,3)	26,4 (23,11-28,35)	<0,001*
Eosinophils, %	2 (1-3)	9 (7-11)	7 (5-9)	<0,001*
Adiponectin, ng/ml	15,6 (14,4-19,45)	32,47 (23,3-54,3)	16,61 (13,05-28,4)	<0,001*
Leptin, ng/ml	19,18 (14,52-22,64)	4,53 (3,2-6,5)	15,26 (5,52-22,3)	<0,001*
AST test	10 (9-12)	15 (12-16)	12 (10-14)	<0,001*
FEV1, %	55 (48,0-57,0)	68,5 (65,0-71,5)	61,0 (55-66)	<0,001*
FVC, %	60,0 (55,0-62,0)	72,0 (68,0-77,75)	64,0 (60,0-70,0)	<0,001*
FEV1/FVC	58,0 (52-59)	71,0 (63,5-75,0)	62,0 (58,0-68,0)	<0,001*
Pre-Sample Peak Expiratory Flow Rate	200,0 (195-220)	300,0 (300-320)	250,0 (230-280)	<0,001*
Post-Sample Peak Expiratory Flow Rate	260,0 (250-280)	380 (362,5-395)	320,0 (300-350)	<0,001*
IgE, kU/l	105,0 (101,5-115,1)	145,5 (94,5-168,7)	88 (74-102)	<0,001*
TNF-α, нг/мл	11,98 (6,42-13,57)	53,05 (15,6-62,41)	49,56 (14,57-56,41)	<0,001*
IL-8, нг/мл	63,45 (61,24-66,22)	33,46 (22,17-45,73)	58,45 (43,01-65,73)	<0,001*
IL-6, нг/мл	11,31 (9,04-12,95)	5,08 (2,09-6,15)	8 (3,79-11,6)	<0,001*
IL-4, нг/мл	9,2 (9,37-10,1)	10,22 (10,22-14,02)	10,1 (8,84-10,44)	0,03*

Note: *Kruskal-Wallis test; *Pearson's chi-square test; quantitative variables: Median (Q1-Q3); nominal variables: number (%)

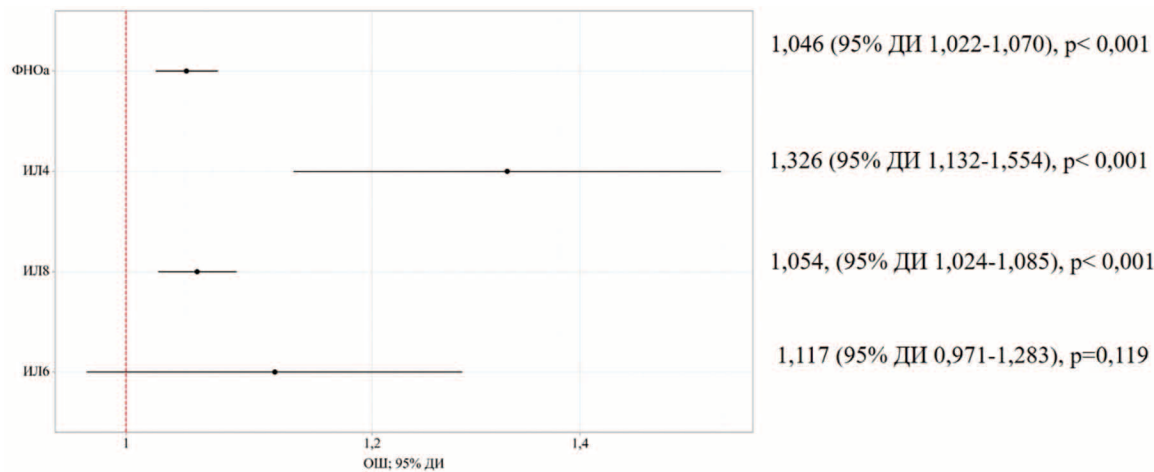


Рисунок 2. Оценка шансов развития гиперэозинофилии в зависимости от уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с трудноконтролируемой БА

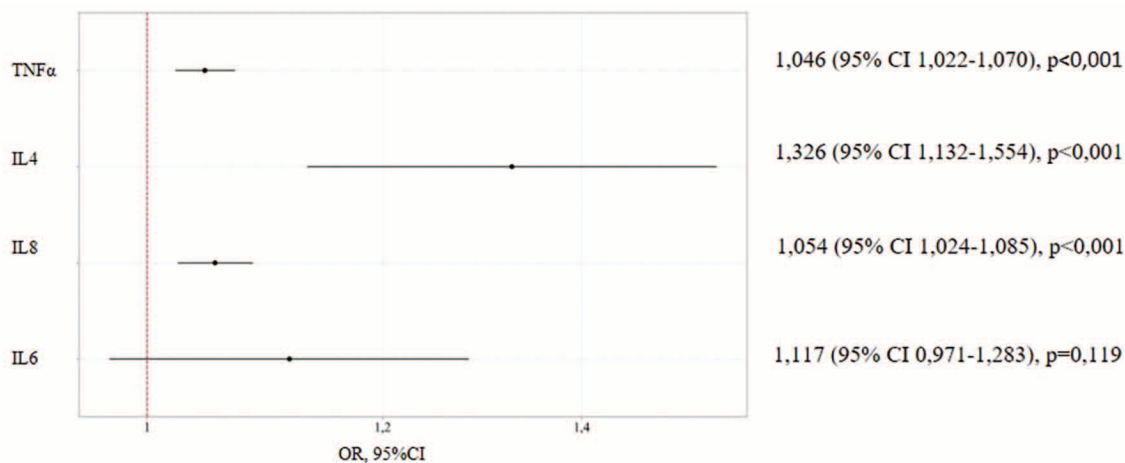


Figure 2. Estimated odds of developing hypereosinophilia as a function of pro-inflammatory cytokine levels in patients with difficult-to-control asthma

Кластер 3, самый многочисленный, включал 99 пациентов. Данную группу пациентов представляли в двух третях случаев женщины, 55,6% пациентов имели метаболический синдром. Кластер характеризовался умеренной гиперэозинофилией (7% (5-9)) и нормальным уровнем IgE. Клинически пациенты имели значимое нарушение вентиляционной функции легких с Ме ФЖЕЛ 64,0%, а также повышение провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-8 и ФНО-α. Данный кластер характеризовался «промежуточным» типом нарушений, соответствующих 1 и 2 кластеру.

Учитывая установленные различия в уровнях провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-4 и ФНО-α, среди пациентов 1 и 2 кластера, а также умеренное их повышение у пациентов 3 кластера, сочетающееся с умеренной гиперэозинофилией, нами проведен бинарный регрессионный анализ, оценивающий связь развития гиперэозинофилии с изученными провоспалительными цитокинами (рисунок 2). Так, нами показано, что развитие гиперэозинофильного ответа у пациентов с БА может быть опосредовано не только уровнем ИЛ-4, но и ФНО-α и ИЛ-8.

Обсуждение

Длительное время в литературе доминировал клинический подход к классификации пациентов, имеющих тяжелую или трудноконтролируемую БА. Так, указывались следующие когорты больных — БА, дебютировавшая в детстве, аллергическая астма в сочетании с эозинофилией и без нее, астма у пациентов с ожирением и астма у курильщиков [8–11]. Позднее были представлены результаты классификации данной категории пациентов на основе кластерного анализа, согласно одной из них идентифицировано 2 фенотипа пациентов, первый класс с эозинофильной БА, характеризующейся более поздней манифестацией симптомов, сочетанием с риносинуситом и частыми обострениями, второй класс с неэозинофильным воспалением, с типичным ранним началом, часто выявляется у женщин с ожирением [12,13]. Тем самым было сформировано 2 основных эндотипа БА [4]. Кроме того, убедительно показана возможность сочетания нескольких фенотипов у одного пациента, а также их трансформация с течением заболевания [14].

Проведенное нами исследование характеризуется определенной сопоставимостью результатов с ранее

опубликованными работами [9,13,15]. Так, нами также идентифицировано два очевидных варианта иммунной реакции у пациентов с трудноконтролируемой БА. Однако в ходе представленного кластерного анализа был определен и третий фенотип — промежуточный. Опубликованное ранее исследование с включением более 1500 пациентов, на основе дискретного кластерного анализа с оценкой специфических биомаркеров (IgE, количество эозинофилов в периферической крови и фракция NO в выдыхаемом воздухе) установило 5 фенотипов пациентов, выделив при этом различные комбинации эндотипов среди сформированных кластеров [16]. Так выделенный авторами первый кластер был в основном представлен более возрастными женщинами с повышенным ИМТ и довольно низким уровнем эозинофилии. Данный кластер практически полностью соответствовал идентифицированному нами фенотипу («метаболический» кластер 1). Также нами показано характерное для кластера наличие синдрома БА и метаболического синдрома, что проявлялось в повышенном уровне лептина среди пациентов (Ме лептина составила 19,18 нг/мл (14,52-22,64)). Кроме того, нами дополнительно изучены провоспалительные интерлейкины, показана низкая степень влияния, в первую очередь, ИЛ-4 в данном кластере. Выделенный нами кластер 2 («аллергический» фенотип) имел схожие лабораторные характеристики, что и в упомянутом ранее исследовании, а именно повышенный уровень IgE и гиперэозинофилию. В тоже время в нашей работе для данного кластера были характерны менее выраженные обструктивные изменения дыхательных путей, что, по-видимому, позволяет идентифицировать в нем лишь некоторые черты кластера 4 и 5 [16]. Кластер 3 («промежуточный» фенотип) включал пациентов с повышенной массой тела и небольшим преобладанием женщин, умеренной гиперэозинофилией и повышенным значением IgE, данный факт позволил выделить в нем черты кластера 4. Этот аспект значительно расширяет наше понимание патогенетических взаимосвязей тяжелой и трудноконтролируемой БА, в частности, в контексте таргетной биологической терапии.

Однако это не единственное исследование, в котором оценивали биомаркеры среди пациентов с БА. Так, в недавно опубликованной работе японскими авторами выделено 3 кластера пациентов с БА [17]. Изучено 3 фенотипа пациентов, а именно кластер 1 с поздним началом, малогранулоцитарным типом крови; кластер 2 — ожирение с нейтрофилезом; третий кластер — раннее начало заболевания, атопия с эозинофилией. Кроме того, авторы попытались идентифицировать все три кластера после разделения пациентов на 2 группы — старше и младше 65 лет, показав тем самым не только клинический фенотип БА, но и риск развития обострений астмы среди 3 установленных кластеров с их возрастной зависимостью.

Одним из факторов, отражающих патогенетические механизмы тяжелой БА, являются цитокиновый статус пациентов. Идентифицированы ряд цитокинов, имеющих важнейшее значение в формировании БА. Так, Th2 астма связана с гиперпродукцией IL-5, IL-4, и IL-13,

вырабатываемыми данными клетками [18]. IL-5 способствует поддержанию гиперэозинофилии в легких, в том числе обуславливает повышенное ее значение в мокроте [19]. С другой стороны, не-Th-2 БА, в основном, обусловлена нейтрофильным воспалением, механизмы которого до конца не ясны [11]. Выявляемая нейтрофилия среди данного эндотипа БА, может быть опосредована и приемом глюкокортикостероидов и, с другой стороны, выступать фактором резистентности к терапии. Одним из цитокинов, играющих роль среди не-Th-2 астмы, является фактор некроза опухоли α (TNF α). TNF α взаимодействует с IL-17, усиливает миграцию нейтрофилов, а также стимулирует выработку IL-4, IL-5 и IL-13 [18,20]. Таким образом, TNF α может считаться одним из ключевых факторов в тяжелой и трудноконтролируемой БА. В нашем исследовании повышенное значение данного цитокина выявлено среди пациентов кластера 2 и, в меньшей степени, кластера 3. Повышение его уровня среди кластера 2 («аллергический вариант») также сочеталось с более высокими значениями IL-4. Кроме того, в представленной работе был изучен и IL-8, являющегося активным фактором хемотракции нейтрофилов. В ряде работ показано, что именно IL-8, исследуемый в крови и секрете дыхательного тракта, является ключевым фактором нейтрофильного воспаления у пациентов с тяжелой БА [21, 22]. Кроме того, вероятно IL-8 может оцениваться и в качестве вероятного предиктора ответа на последующую терапию кортикостероидами [23]. Нами также показано, что повышенный уровень данного цитокина ассоциирован с фенотипами тяжелой БА, при этом наибольшее его значение отмечалось среди пациентов 1 кластера с более выраженными метаболическими нарушениями.

Заключение

Таким образом, представленный анализ показывает патофизиологическую неоднородность пациентов с трудноконтролируемой и тяжелой БА, что проявляется в выделении ее нескольких фенотипов. Данный факт подчеркивает необходимость персонализированного подхода к ведению пациентов, что особенно актуально при рекомендации биологической терапии пациентам с БА. Так, подход, основанный на анализе лишь порогового уровня того или иного лабораторного параметра, не состоятелен в данной разнородной категории пациентов, в тоже время стратегия, базирующаяся на комбинированном анализе провоспалительных маркеров с оценкой адипокинового статуса с применением представленных нами трёх кластеров, может стать основой для персонализированной стратегии лечения пациентов с трудноконтролируемой и тяжелой БА.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Маймышева С.Ю.: разработка дизайна исследования; набор материала, создание базы пациентов, написание текста рукописи

Каражанова Л.К.: научная консультация, организация набора материала, редактирование текста рукописи

Чиныбаева А.А.: набор материала, написание текста рукописи

Орехов А.Ю.: разработка дизайна исследования, статистическая обработка, редактирование текста рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Maimysheva S.Yu.: development of study design; data collection, creation of a patient database, writing the manuscript

Karazhanova L.K.: scientific consultation, editing the manuscript, review of the manuscript

Chinybaeva A.A.: data collection, writing the manuscript.

Orehov A.Yu.: development of study design, statistical processing, editing the manuscript

Список литературы/References:

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024
- Wang Z, Li Y, Gao Y. et al Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir Res.* 2023; 24(1):169. doi: 10.1186/s12931-023-02475-6
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013.
- Kuruville M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56(2):219-233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.
- Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021; 184(9):2521-2522. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.019.
- Haselkorn T., Szefer S.J., Chipps B.E. et al. Disease Burden and Long-Term Risk of Persistent Very Poorly Controlled Asthma: TENOR II. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(7):2243-2253. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.040.
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H. et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J (Engl).* 2022; 135(10):1141-1155. doi: 10.1097/CM9.0000000000001990.
- Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(4):315-23. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
- Eller M.C.N., Pierantozzi Vergani K., Saraiva-Romanholo B.M. et al. Bronchial eosinophils, neutrophils, and CD8+T cells influence asthma control and lung function in schoolchildren and adolescents with severe treatment-resistant asthma. *Respir Res.* 2022; 23(1):335. doi: 10.1186/s12931-022-02259-4.
- Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med.* 2016; 279(2):192-204. doi: 10.1111/joim.12382.
- Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J.* 2017; 49(5):1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017.
- Halder P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(3):218-224. doi: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
- Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В. и др. Современное представление о тяжелой бронхиальной астме. Архив внутренней

медицины. 2022; 12(2):113-122. doi: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122

Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V. et al. Modern Understanding of Severe Bronchial Asthma. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2022; 12(2):113-122. doi: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122 [in Russian].

- Sutherland E.R., Goleva E., King T.S. et al. Asthma Clinical Research Network. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One.* 2012; 7(5):e36631. doi: 10.1371/journal.pone.0036631.
- Denton E., Price D.B., Tran T.N. et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(7):2680-2688.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.059.
- Chuang Y.C., Tsai H.H., Lin M.C. et al. Cluster analysis of phenotypes, job exposure, and inflammatory patterns in elderly and nonelderly asthma patients. *Allergol Int.* 2024; 73(2):214-223. doi: 10.1016/j.alit.2024.01.001.
- Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells.* 2022; 11(17):2764. doi: 10.3390/cells11172764.
- Choi J.P., Kim Y.S., Kim O.Y. et al. TNF-alpha is a key mediator in the development of Th2 cell response to inhaled allergens induced by a viral PAMP double-stranded RNA. *Allergy.* 2012; 67(9):1138-48. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02871.x.
- Ordoñez C.L., Shaughnessy T.E., Matthay M.A. et al. Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma: Clinical and biologic significance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(4 Pt 1):1185-90. doi: 10.1164/ajrccm.161.4.9812061.
- Zhang J., Bai C. Elevated Serum Interleukin-8 Level as a Preferable Biomarker for Identifying Uncontrolled Asthma and Glucocorticosteroid Responsiveness. *Tanaffos.* 2017; 16(4):260-269.

Информация об авторах

Маймышева Сауле Юрьевна — ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан, e-mail: maimysheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8010-1519>

Каражанова Людмила Кусаиновна — профессор, д.м.н., кафедра терапии НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан, e-mail: kar_ludmila@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

Чиныбаева Асель Абиљековна — PhD, доцент кафедры кардиологии НАО «Медицинский университет Астана», Казахстан, e-mail: Chena@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

Орехов Андрей Юрьевич — PhD, ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан, e-mail: orekhov-andrei@list.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

Authors Information

Saule Yu. Maimysheva — Assistant Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, Kazakhstan, e-mail: maimysheva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8010-1519>

Lyudmila K. Karazhanova — Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, Kazakhstan, e-mail: kar_ludmila@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

Assel A. Chinybaeva — PhD, Assistant Professor, Department of Cardiology, Astana Medical University", Kazakhstan, e-mail: Chena@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

Andrey Yu. Orehov — PhD, Assistant Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, Kazakhstan, e-mail: orekhov-andrei@list.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author