

УДК: 616.248-056.7:612.014.4

Original research

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНЕ ФЕНОТИПУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**Л.Н. Приступа, А.М. Бондаркова**

Сумський державний університет, медичний інститут, м. Суми, Україна

Ключові слова: бронхіальна астма, Gln27Glu поліморфізм, фенотип, ген β_2 -адренорецепторів.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 59-67

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.96

E-mail:
therapiasumdu@
ukr.net,
ban041211@gmail.com

Мета роботи – визначення фенотипів бронхіальної астми (БА) за допомогою кластерного аналізу на основі клінічних та генетичних ознак в українській популяції.

Матеріал і методи. Обстежено 195 хворих на БА. Діагноз БА встановлений на основі рекомендацій GINA (2016) та наказу №868 від 08.10.2013 р. МОЗ України. Для оцінки контролю БА застосовували опитувальник АСQ-5. Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) вивчали за допомогою діагностичного комплексу “Кардіо-плюс” (Україна) та результати оцінювали згідно з вітчизняними рекомендаціями. Всім пацієнтам проведена проба на зворотність із використанням чотирьох інгаляцій сальбутамолу (400 мкг). Для проведення кластерного аналізу використані 24 перемінні – клініко-інструментальні, анамнестичні та генетичні параметри. Для проведення кластерного аналізу використовувалася програма SPSS-21. Визначення Gln27Glu (rs1042714) поліморфізму гена ADRB₂ проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції. Групу контролю для генетичного дослідження створили 95 практично здорових осіб без алергопатології.

Результати. За допомогою кластерного аналізу нами виявлено три фенотипи БА: 1-й фенотип (кластер А, n=81) – алергічна БА, яка виникає у молодому віці з частково контрольованим перебігом та хорошою відповіддю на інгаляційні глюкокортикостероїди (іГКС) та β_2 -агоністи тривалої дії (БАТД); 2-й фенотип (кластер В, n=38) – неалергічна БА, більшість жінок із надлишковою масою тіла, для яких характерний початок у молодому віці із неконтрольованим перебігом та неадекватною відповіддю на середні дози іГКС та БАТД; 3-й фенотип (кластер С, n=76) – неалергічна БА, яка асоційована з ожирінням, діагностується переважно у жінок та має частково контрольований перебіг.

Висновки. Носії Gln27Glu генотипу частіше траплялися у хворих на бронхіальну астму з кластеру В, Gln27Glu генотипу – у хворих на бронхіальну астму з кластеру А та С, а Gln27Gln генотипу – у хворих на бронхіальну астму з кластеру А. У носіїв Gln алеля за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ із кластеру В ризик виникнення бронхіальної астми був вищим у 5,5 раза порівняно з носіями Gln алеля.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Gln27Glu полиморфизм, фенотип, ген β_2 -адренорецепторов.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 59-67

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**А.Н. Бондаркова, Л.Н. Приступа**

Цель работы – определение фенотипов бронхиальной астмы (БА) с помощью кластерного анализа на основе клинических и генетических признаков в украинской популяции.

Материал и методы. Обследовано 195 больных БА. Диагноз БА установлен на основе рекомендаций GINA (2016) и приказа №868 от 08.10.2013 г. МОЗ Украины. Для оценки контроля БА применяли опросник АСQ-5. Функцію внешнего дыхания (ФВД) изучали с помощью диагностического комплекса “Кардиоплюс” (Украина) и результаты оценивали согласно отечественных рекомендаций.

Оригінальні дослідження

Всем пациентам проведена проба на обратимость с использованием четырех ингаляций сальбутамола (400 мкг). Для проведения кластерного анализа были использованы 24 переменные - клинико-инструментальные, анамнестические и генетические параметры. Для проведения кластерного анализа использовалась программа SPSS-21. Определение Gln27Glu (rs1042714) полиморфизма гена ADRB₂ проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции. Группу контроля для генетического исследования составили 95 практически здоровых лиц без аллергопатологии.

Результаты. С помощью кластерного анализа нами выделено три фенотипа БА: 1-ый фенотип (кластер А, n=81) – аллергическая БА, которая возникает в молодом возрасте с частично контролируемым течением и хорошим ответом на ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и β₂-агонисты длительного действия (БАДД); 2-ой фенотип (кластер В, n=38) – неаллергическая БА, большинство женщин с избыточной массой тела, для которых характерно начало в молодом возрасте с неконтролируемым течением и неадекватным ответом на средние дозы ИГКС и БАДД; 3-ий фенотип (кластер С, n=76) – неаллергическая БА, которая ассоциирована с ожирением, диагностируется преимущественно у женщин и имеет частично контролируемое течение.

Выводы. Носители Gln27Glu генотипа чаще встречались у больных бронхиальной астмой с кластера В, Gln27Glu генотипа – у больных бронхиальной астмой с кластера А и С, а Gln27Gln генотипа – у больных БА с кластера А. У носителей Gln аллеля за Gln27Glu полиморфизмом гена ADRB₂ с кластера В риск возникновения бронхиальной астмы был выше в 5,5 раза по сравнению с носителями Gln аллеля.

Key words: bronchial asthma, Gln27Glu polymorphism, phenotype, β₂-adrenergic receptor gene.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 59-67

CLINICAL-GENETIC PHENOTYPING BRONCHIAL ASTHMA

L.N. Prystupa, A.N. Bondarkova

Objective – to determine BA phenotypes using cluster analysis based on clinical and genetic traits in the Ukrainian population.

Materials and methods. The study involved 195 patients with asthma. The diagnosis of asthma was made on the basis of the recommendations of GINA (2016) and order № 868 of 08.10.2013 of the Ministry of Health of Ukraine. To assess the control of asthma, an ACQ-5 questionnaire was used. The function of external respiration (FVD) was studied by means of the diagnostic complex "Cardioplus" (Ukraine) and the results were evaluated according to national recommendations. All patients underwent a reversibility test using 4 inhalations of salbutamol (400 µg). For the cluster analysis, 24 variables were used – clinical and instrumental, anamnestic and genetic parameters. For the cluster analysis, the SPSS-21 program was used. Gln27Glu (rs1042714) polymorphism of the ADRB₂ gene was determined using the polymerase chain reaction method. The control group for the genetic study was 95 practically healthy persons without allergopathology.

Results. Using the cluster analysis, we identified 3 phenotypes of BA: the 1-st phenotype (cluster A, n=81) – allergic asthma which occurs at a young age with a partially controlled course and a good response to inhaled glucocorticoids (IGCC) and β₂-agonists long-acting (LABA); the 2-nd phenotype (cluster B, n=38) – non-allergic asthma, most of the women with overweight are characterized by an onset of BA at

young age with uncontrolled course and inadequate response to medium doses of IGCC and LABA; the 3-d phenotype (cluster C, n=76) – non-allergic asthma which is associated with obesity diagnosed predominantly in women and has a partially controlled course.

Conclusions. Carriers of the Glu27Glu genotype were more frequent among BA patients from cluster B, Gln27Glu genotype – in BA patients from cluster A and C, and Gln27Gln genotype – in BA patients from cluster A. The risk of BA was 5.5 times higher in carriers of Glu allele in comparison with carriers of the Gln allele of Gln27Glu polymorphism of ADRB₂.

Вступ. Поширеність бронхіальної астми (БА) неоднакова в різних країнах і регіонах та за даними анкети ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) досягає 2-25 % у різних популяціях із чіткою тенденцією до зростання. На сьогоднішній день на БА страждає близько 300 млн осіб, причому в більшості пацієнтів вона погано або взагалі не контролюється, що вимагає пошуку нових підходів до лікування. Однією з причин відсутнього контролю вважається гетерогенність БА [1, 2]. Тому сучасне ведення хворих на БА вимагає урахування її гетерогенності та глибокого аналізу факторів, відповідальних за прогресування захворювання і розвиток загострень, розробки цільової терапії з урахуванням клінічних і біологічних фенотипів хвороби. Фенотип – видимі характеристики організму, зумовлені взаємодією його генетичної складової і факторів зовнішнього середовища. Клінічними ознаками, за якими проводиться фенотипування БА, є вік пацієнта, час виникнення хвороби (БА, що виникла в дитинстві; БА, що з'явилася ув дорослому віці) [3, 4]. Останнім часом з'явилися спроби виділити БА, яка вперше діагностована в осіб старшого віку [5]. Крім того, із клінічних ознак для фенотипування використовують стать хворих, тривалість хвороби та наявність ожиріння. Встановлено, що контроль БА є гіршим у хворих із ожирінням [6]. Запальні характеристики та особливості дихальної функції свідчать про те, що БА з ожирінням представляє собою окремий фенотип. Ще однією ознакою, яку використовують для фенотипування, є відповідь на лікування, яка враховує покращення функції зовнішнього дихання (ФЗД).

У роботах W.C. Моог із співавторами (2010) [7] виділено п'ять кластерів (фенотипів) БА, які відрізняються за клінічними проявами, показниками ФЗД, наявністю і/або відсутністю атопії та ефективністю проведеної терапії: атопічну БА легкого, середнього і тяжкого ступеня тяжкості та неатопічну БА із пізнім розвитком із фіксованою обструкцією. П'ятий кластер БА характеризувався низьким вмістом загального IgE в сироватці крові, високою лабільністю бронхів за даними тесту із метахоліном, переважанням нейтрофілів над еозинофілами в мокротинні, використанням вищих доз іГКС та наявністю неконтрольованого перебігу захворювання. Akdis С. А. із

співавторами (2011) на підставі клінічних та патогенетичних характеристик виділяють клінічні варіанти БА, такі, як передменструальна, БА у курців, БА фізичного навантаження та професійна, БА асоційована із непереносимістю аспірину та ожирінням. Важливим моментом верифікації варіантів БА є аналіз відповіді на проведену терапію іГКС або пероральними ГКС, комбінованими препаратами, антилейкотриєновими та антиIgE препаратами. Вже за перерахованими факторами можна дійти висновку, що в кожного хворого на БА перебіг хвороби індивідуальний та для підвищення ефективності лікування необхідно враховувати дані особливості у виборі методу терапії. Akdis С. А. та співавтори дійшли висновку, що фенотипи БА визначаються різними патогенетичними механізмами й потребують диференційних підходів у лікуванні [8]. У дослідженні Сергієва Г. та співавторів (2015) показано, що значну частину пацієнтів становлять жінки з надмірною масою тіла або ожирінням і з пізнім початком симптомів, більш ніж половина пацієнтів із тяжкою БА, незважаючи на проведену терапію, мають неконтрольований перебіг захворювання з еозинофільним запаленням дихальних шляхів [9].

Багато авторів [10, 11] вказують на той факт, що фенотип БА формується на основі генотипу, поєднуючись із впливом факторів зовнішнього середовища індивідуально в кожного пацієнта. У зв'язку з різноманітними клінічними проявами БА вивчення поліморфізмів генів, як предикторів захворювання, має актуальне значення в прогнозуванні не лише захворювання та фенотипів, а й відповіді на проведену терапію. Одним із найбільш важливих вважають Gln27Glu поліморфізм гена β_2 -адренорецепторів (ADRB₂), який може призвести до аномальної регуляції активності даного рецептора.

Тому нами проведено клініко-генетичне фенотипування з урахуванням Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂.

Мета дослідження – визначення фенотипів БА за допомогою кластерного аналізу на основі клінічних та генетичних ознак в українській популяції.

Матеріал і методи. Обстежено 195 хворих на БА віком від 21 до 71 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному

Оригінальні дослідження

відділенні КЗ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», серед них – 129 жінок та 66 чоловіків. Групу контролю для генетичного дослідження створили 95 практично здорових осіб без алергопатології.

Діагноз БА встановлений на основі рекомендацій GINA (2016) та наказу №868 від 08.10.2013 р. МОЗ України. Для оцінки контролю БА застосовували опитувальник ACQ-5. Загальний бал вираховували як середнє арифметичне для п'яти відповідей: < 0,5–0,75 – хороший контроль; 0,75–1,5 – частковий контроль; >1,5 – відсутній контроль. ФЗД вивчали за допомогою діагностичного комплексу “Кардіоплюс” (Україна) та результати оцінювали згідно з вітчизняними рекомендаціями. Для оцінки бронхіальної обструкції використані такі спірометричні параметри: об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁), функціональна життєва ємність легень (ФЖЄЛ), ОФВ₁/ФЖЄЛ. Всім пацієнтам проведена проба на зворотність бронхіальної обструкції із використанням 400 мг салбутамолу. Постбронходилатативна спірометрія проводилася через 15 хвилин від початку інгаляції салбутамолу. Критерієм зворотньої бронхіальної обструкції вважали наявність приросту ОФВ₁ \geq 12 % та \geq 200 мл при виконанні тесту.

Визначення Gln27Glu (rs1042714) поліморфізму гена ADRB₂ проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-21. Для проведення кластерного аналізу використані 24 перемінні – клініко-інструментальні та анамнестичні параметри (стать, вік, зріст, вага, індекс маси тіла, тривалість та початок захворювання, використання іГКС та БАТД або комбінації іГКС із БАТД або оральні ГКС, дані спірометрії (ОФВ₁ %, ФЖЄЛ %, ОФВ₁/ФЖЄЛ до та після інгаляції салбутамолу), генотипи (C/C – Gln27Gln; C/G – Gln27Glu; G/G – Glu27Glu). Для проведення кластерного аналізу використовувалася програма SPSS-21. Ієрархічний кластерний метод Уорда із мінімальною варіацією був проведений із використанням агломеративного підходу та зв'язку Уорда. На кожному етапі кластеризації, пацієнти об'єднувалися в кластери, щоб мінімізувати внутрішньокластерну суму квадратів або максимізувати міжкластерну суму квадратів. Для визначення відмінностей між кластерами були використані методи ANOVA за Краскала-Уоллісом. За допомогою цього методу перевірялась нульова гіпотеза про відсутність відмінностей між групами. Якщо $p > 0,05$, то нульова гіпотеза про відсутність різниці значення медіан у групах підтверджувалась. Якщо ж $p < 0,05$, то нульова гіпотеза не підтверджувалась і, відповідно, приймалась альтерна-

тивна гіпотеза, яка свідчила про наявність відмінностей показників медіани у групах. У цьому випадку проводилося попарне порівняння груп з використанням непараметричного методу Манна – Уїтні. Кількісні змінні представлені у вигляді середніх значень із 95 % довірчим інтервалом (ДІ) для параметричних методів і медіани. Достовірність відмінностей між групами визначали за χ^2 -критерієм Пірсона (значення $p < 0,05$ вважали достовірним). Для встановлення розподілу генотипів відповідно до закону Харді–Вайнберга використовували точний тест Фішера. Для визначення різниці частоти генотипів та алелів у хворих на БА використана логістична регресія за допомогою on-line калькулятора (http://www.genexp.ru/calculator_or.php).

Результати дослідження та їх обговорення. Під фенотипом розуміють сукупність характеристик індивідуума, які властиві йому на певній стадії розвитку захворювання. Кожен пацієнт може мати свій власний специфічний фенотип БА, але виділення "фенотипу БА" включає групу або підгрупу хворих, які об'єднані спільними клінічними та / або біологічними ознаками захворювання. Пацієнт, що страждає на БА, може мати кілька фенотипів одночасно, більше того, один фенотип трансформується в інший. До теперішнього часу не отримано епідеміологічних даних щодо стабільності фенотипів. Недостатньо інформації ні про клінічну значущість, ні про особливості фармакотерапії більшості фенотипів БА [12].

За результатами проведеного статистичного аналізу ідентифіковано три кластери (А, В і С). Основні клінічні та спірометричні характеристики кластерів, а також дані щодо лікування обстежених хворих представлені в таблицях 1 та 2.

Кластер А склали 81 хворі на БА (жінки – 59,3 %, чоловіки – 40,7 %), більшість з яких мали нормальну масу тіла. Для даного кластеру характерний початок у молодому віці (21,87 – 24,93 року) та тривалість захворювання (11,19 – 14,67 року). Обтяжений алергічний анамнез спостерігався у 89 % хворих на БА. За даними спірометрії, у хворих спостерігається незначне зниження ОФВ₁ (71,75 % – 74,55 %), співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ (77,24 % – 81,38 %). Більшість пацієнтів мали частково контрольований перебіг захворювання та 93,8 % хворих отримували низькі дози іГКС та БАТД.

В ідентифікованому кластері В було 38 хворих на БА (жінки – 63,2 %, чоловіки – 36,8 %), більшість – із надлишковою масою тіла. Для даного кластеру характерний початок у молодому віці (20,21 – 24,71 року) та тривалість захворювання (24,92 – 30,89 року). Обтяжений алергічний анамнез спостерігався у 8,4 % хворих на БА. За даними спірометрії, у пацієнтів показники ОФВ₁ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ були менше 60 % від належного. Більшість пацієнтів мали неконтрольований перебіг захворювання та

Таблиця 1

Клінічні та спірометричні параметри кластерів хворих на бронхіальну астму

Параметри	Кластер А n=81	Кластер В n=38	Кластер С n=76	Р
Стать (Ж/Ч)	48/33	24/14	57/19	0,005
Вік (95% ДІ)	35,86 (33,83 – 37,73)	50,44 (47,18 – 53,71)	54,33 (52,87 – 55,87)	0,01
Вік початку БА	23,57 (21,87 – 24,93)	22,52 (20,21 – 24,71)	42,17 (40,24 – 43,92)	0,001
Тривалість БА (95% ДІ)	12,98 (11,19 – 14,67)	28,90 (24,92 – 30,89)	12,44 (10,74 – 14,45)	0,001
ІМТ (95% ДІ)	24,86 (23,41 – 25,91)	26,62 (25,09 – 28,68)	33,12 (31,18 – 34,05)	0,001
АСQ-5 (95% ДІ)	0,84 (0,77 – 0,91)	1,67 (1,53 – 1,80)	0,81 (0,75 – 0,87)	0,001
ОФВ ₁ % до, (95% ДІ)	73,15 (71,75 – 74,55)	53,47 (51,16 – 55,94)	73,42 (71,81 – 75,03)	0,001
ОФВ ₁ % після, (95% ДІ)	84,64 (83,37 – 85,91)	68,13 (65,53 – 70,73)	84,75 (83,26 – 86,24)	0,001
ФЖЄЛ % до, (95% ДІ)	76,75 (75,48 – 78,03)	59,18 (56,53 – 61,84)	77,17 (75,82 – 78,53)	0,001
ФЖЄЛ % після (95% ДІ)	88,07 (87,04 – 89,11)	72,53 (70,06 – 74,99)	88,51 (87,39 – 89,63)	0,001
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ % до, (95% ДІ)	79,92 (77,24 – 81,38)	57,83 (56,12 – 59,33)	78,54 (77,14 – 80,93)	0,001
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ % після, (95% ДІ)	88,17 (86,72 – 89,94)	71,41 (70,31 – 73,58)	87,44 (85,98 – 89,24)	0,001
Δ ОФВ ₁ %	15,21 (14,33 – 16,74)	12,78 (11,45 – 13,52)	17,01 (14,20 – 21,23)	0,001

Таблиця 2

Базисне лікування хворих на бронхіальну астму

Параметри	Кластер А n=81	Кластер В n=38	Кластер С n=76
Низькі дози іГКС + БАТД (n, %)	76 (93,8 %)	17 (44,7 %)	71 (93,4 %)
Середні дози іГКС + БАТД (n, %)	4 (4,9 %)	18 (47,4 %)	3 (3,9 %)
Оральні ГКС (n, %)	1 (1,3 %)	3 (7,9 %)	2 (2,7 %)
р	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Таблиця 3

Частота розподілу генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β₂-адренорецепторів у групі контролю та у хворих на бронхіальну астму у різних кластерах

Генотип	Контроль n=95	Кластер А n=81	Кластер В n=38	Кластер С n=76
Gln27Gln (C/C)	65 (68,4 %)	48 (47 %)	9 (8,8 %)	45 (44,2 %)
Gln27Glu (C/G)	22 (23,2 %)	31 (42,5 %)	14 (19,2 %)	28 (38,3 %)
Glu27Glu (G/G)	8 (8,4 %)	2 (10 %)	15 (75 %)	3 (15 %)
р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Оригінальні дослідження

47,4 % хворих отримували середні дози іГКС та БАТД.

Кластер С склали 76 хворих на БА (жінки – 75 %, чоловіки – 25 %) із ожирінням. Для даного кластеру характерний початок у середньому віці (40,24 – 43,92 року) та тривалість захворювання (10,74 – 14,45 року). За даними спірометрії, у пацієнтів показники ОФВ₁ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ були менше 80 % від належного. Більшість пацієнтів мали частково контрольований перебіг захворювання та 93,4 % хворих отримували низькі дози іГКС та БАТД.

Частоту розподілу генотипів, алелів та відношення шансів за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ залежно від кластерів представлено в таблицях 3, 4, 5.

Частота Gln27Gln, Gln27Glu та Glu27Glu генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ у хворих А, В, С кластерів достовірно відрізнялася від контролю (p<0,05). Носії Glu27Glu

генотипу частіше траплялися серед хворих на БА із кластеру В – 75 % (p<0,05), Gln27Glu генотипу – у хворих на БА із кластеру А та С – 42,5 % та 38,3 % (p<0,05), а Gln27Gln генотипу – у хворих на БА із кластеру А – 47 % (p<0,05).

У хворих на БА із кластеру А Gln27Gln генотип був у 59,3 % хворих, Gln27Glu – у 38,4 %, Glu27Glu – у 2,3 %; у кластері В частота Gln27Gln генотипу становила 23,7 %, Gln27Glu – 36,8 %, Glu27Glu – 39,5 %, а у кластері С – 59,2 %, 36,8 % та 4% (p<0,05) (рис. 1).

У хворих на БА із кластеру А Gln алель за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ був у 78,4 % хворих, а Glu алель – у 21,6 %; у кластері В частота Gln алеля становила 42,1 %, а Glu алеля – у 57,9 %; а в кластері С – 77,6 % та 22,4 %. Аналіз ризику розвитку БА із використанням Gln алеля як референтного не виявив статистично вірогідного його зростання у кластерах А та С (ВШ = 1,10 ДІ – 95 % 0,66 – 1,85, p=0,71;

Таблиця 4

Частота розподілу алелів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2 -адренорецепторів у групі контролю та у хворих на бронхіальну астму в різних кластерах

Алелі/генотип	Контроль n=95	Кластер А n=50	Кластер В n=136	Кластер С n=9
Gln С	152 (80 %)	127 (78,4 %)	32 (42,1 %)	118 (77,6 %)
Glu G	38 (20 %)	35 (21,6 %)	44 (57,9 %)	34 (22,4 %)

Таблиця 5

Відношення шансів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2 -адренорецепторів у хворих на бронхіальну астму залежно від кластерів

Кластер	ВШ	ДІ	p
А	1,10	0,66-1,85	p=0,71
В	5,50	3,09-9,80	p<0,05
С	1,15	0,68-1,94	p=0,59

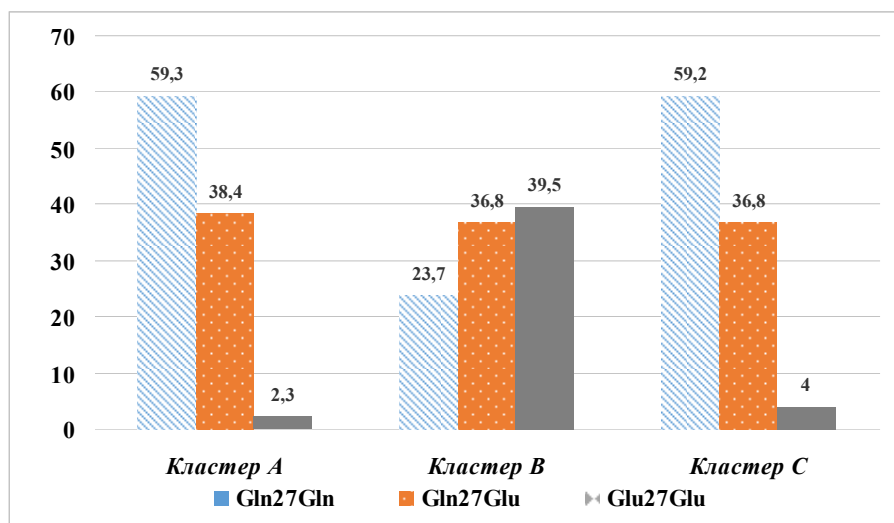


Рис. 1. Частота розподілу генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2 -адренорецепторів у хворих на бронхіальну астму в різних кластерах

ВШ = 1,15 ДІ – 95 % 0,68 – 1,94, $p=0,59$). У кластері В у носіїв Glu алеля за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ підвищувався ризик виникнення БА у 5,5 разів (ВШ = 5,50 ДІ – 95 % 3,09 – 9,80, $p<0,05$).

GINA (2016) виділяє фенотипи БА, які найбільш часто трапляються, а саме: алергічна БА, неалергічна БА, БА із пізнім початком, БА з фіксованим обмеженням повітряного потоку та асоціація БА і ожирінням [13]. Алергічна БА зазвичай починається в дитячому віці, характеризується еозинофільним запаленням та хорошою відповіддю на ІГКС. У нашому дослідженні виділений кластер А відповідає алергічній БА за GINA (2016), оскільки дебют БА у пацієнтів даного кластеру в молодому віці та менша тривалість захворювання порівняно з пацієнтами інших кластерів. Обтяжений алергічний анамнез відзначався в більшості хворих, а також незначне зниження ОФВ₁, співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ. Більшість пацієнтів мали частково контрольований перебіг захворювання та отримували низькі дози ІГКС та БАТД. У хворих із даного кластеру частіше визначався Gln27Gln генотип (59,3 %) за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂.

В ідентифікованому нами кластері В – більшість жінок із надлишковою масою тіла, для яких характерний початок у молодому віці, більша тривалість захворювання порівняно з пацієнтами інших кластерів. Обтяжений алергічний анамнез спостерігався в 10,5 % хворих. За даними спірометрії показники ОФВ₁ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ були менше 60% від належного. Більшість пацієнтів мали неконтрольований перебіг захворювання та отримували середні дози ІГКС та БАТД, які не давали адекватної відповіді та були носіями Gln27Glu та Glu27Glu генотипів (36,8 % та 39,5 %) за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂.

Асоціація БА з ожирінням характеризується вираженими респіраторними симптомами та незначним еозинофільним запаленням [26]. У нашому дослідженні кластер С склали жінки з ожирінням, у яких початок зафіксовано в середньому віці, та менша тривалість захворювання порівняно із пацієнтами кластерів А та В. За даними спірометрії, у хворих показники ОФВ₁, співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ були менше 80 % від належного. Більшість пацієнтів мали частково контрольований перебіг захворювання, отримували низькі дози ІГКС та БАТД та були носіями Gln27Gln генотипу (59,2 %) за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂. Даний фенотип відповідав БА, яка асоційована з ожирінням за GINA (2016).

У роботі Позднякової О. Ю. та ін. (2015) кластерний аналіз пацієнтів із неконтрольованою БА дозволив ідентифікувати патогенетичні та клінічні особливості перебігу захворювання, виявити чотири клінічні фенотипи, які необхідні для формування персоналізованих схем діагно-

тики і фармакотерапії. Багатофакторний дисперсійний аналіз встановив, що прогностичними факторами, що сприяють формуванню неконтрольованого перебігу БА, є: жінки з обтяженою спадковістю, коморбідною патологією, малоефективною базисною терапією, із грибковою, бактеріальною і харчовою сенсibilізацією, нейтрофільним запаленням та поліморфізмом генів атопії та БГР [14].

У роботі Бисюка Ю. А. та ін. (2015) було проведено кластерний аналіз на основі з використанням клініко-генетичних параметрів та виявлено три фенотипи БА: 1-й фенотип (кластер А) – неконтрольована, переважно атопічна БА; 2-й фенотип (кластер В) – неконтрольована, переважно атопічна із фіксованою обструкцією та підвищеним ризиком розвитку БА (ВШ = 1,709, $p = 0,013$) за наявності мутантного алеля G (Asp299Gly) гена TLR-4; 3-й фенотип (кластер С) – неконтрольована, переважно неатопічна нейтрофільна БА з фіксованою обструкцією [15]. У нашому дослідженні виділено також три фенотипи, а саме для кластеру В характерний неконтрольований перебіг, неалергічна природа та підвищений ризик розвитку БА у носіїв Glu алеля за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ у 5,5 разів (ВШ = 5,50 ДІ – 95% 3,09 – 9,80, $p<0,05$).

Висновки

1. За допомогою кластерного аналізу на основі клінічних та генетичних ознак в українській популяції нами визначено три фенотипи бронхіальної астми, а саме:

кластер А – алергічна бронхіальна астма, яка виникає в молодому віці з частково контрольованим перебігом та хорошою відповіддю на інгаляційні глюкокортикостероїди та β_2 -агоністи тривалої дії; кластер В – неалергічна бронхіальна астма, більшість жінок із надлишковою масою тіла для якого характерний початок у молодому із неконтрольованим перебігом та неадекватною відповіддю на середні дози інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів тривалої дії, та кластер С – неалергічна бронхіальна астма, яка асоційована з ожирінням, діагностується переважно у жінок та має частково контрольований перебіг.

2. Носії Glu27Glu генотипу частіше траплялися у хворих на бронхіальну астму із кластеру В, Gln27Glu генотипу – у хворих на бронхіальну астму із кластеру А та С, а Gln27Gln генотипу – у хворих на бронхіальну астму із кластеру А.

3. У носіїв Glu алеля за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB₂ із кластеру В ризик виникнення бронхіальної астми був вищим у 5,5 разів порівняно з носіями Gln алеля.

Перспективи подальших досліджень. Після визначення фенотипів БА за допомогою кластерного аналізу на основі клінічних та генетичних ознак в українській популяції доцільним є

Оригінальні дослідження

подальше вивчення асоціації Gln27Glu поліморфізму гена ADRB₂ із супутньою патологією у хворих на БА.

Список літератури

1. Перцева ТА. Диагностическая трактовка понятия бронхиальной астма. Фенотипы и уровни контроля над заболеванием. Новая медицина и фармакология. 2010; 5: 3–5.
2. Demoly P. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *European Respiratory Journal*. 2012; 21: 66–74.
3. Крючко ТА, Вовк ЮА, Ткаченко ОЯ. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей. *Здоровье Ребенка*. 2012; 40: 58–62.
4. Alves R de S, Vianna F de A, Pereira C A. Clinical phenotypes of severe asthma. *The Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2013; 34: 646–53.
5. Bradding P, Green RH. Subclinical phenotypes of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 10: 54–59.
6. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127: 1486–93.
7. Moore WC. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013; 10: 118–24.
8. Akdis CA. Advances in allergen immunotherapy: Aiming for complete tolerance to allergens. *Open Journal of Respiratory Diseases*. 2015; 5 (01): 19.
9. Сергеева Г. Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Медицинский сонет*. 2015; 16: 43–49.
10. Contopoulos-Ioannidis DG. Meta-analysis of the association of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 115 (5): 963–72.
11. Fedorova Yu. Issledovanie associatsii polimorphich variantov gena β_2 -adrenoreceptora s bronhialnoyu astmoy [Study of the association of polymorphic variants of the β_2 adrenergic receptor gene with bronchial asthma]. *Practic medicine*. 2013; 5: 18–25.
12. Ненашева НМ. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы. *Фарматека*. 2013; 4: 41–46.
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update).
14. Позднякова ОЮ. Клинико-фенотипическая характеристика неконтролируемой бронхиальной астмы и персонализированный подход к диагностике и лечению в амбулаторно-поликлинических условиях [диссертация]. Ставрополь; 2015. 290с.
15. Бисюк Ю.А. Идентификация фенотипов астмы с помощью кластерного анализа клинических и иммуногенетических параметров эндотоксинзависимого воспаления. *Иммунология и аллергология. Наука и практика*. 2015; 1: 5–17.
1. Perceva TA. Diagnosticheskaja traktovka ponjatija bronhial'naja astma. Fenotipy i urovni kontrolja nad zabolevaniem [Diagnostic interpretation of the concept of bronchial asthma. Phenotypes and levels of disease control]. *Novaja medicina i farmakologija*. 2010; 5(1):3–5. (in Russian).
2. Demoly P. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *European Respiratory Journal*. 2012; 21: 66–74.
3. Krjuchko TA, Vovk JuA, Tkachenko OJa. Rol' geneticheskikh faktorov v razvitii tjazhelej atopicheskoj bronhial'noj astmy u detej [The role of genetic factors in the development of severe atopic bronchial asthma in children]. *Zdorov'e Rebenka*. 2012; 40(1):8–62. (in Russian).
4. Alves R de S, Vianna F de A, Pereira CA. Clinical phenotypes of severe asthma. *The Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2013; 34: 646–53.
5. Bradding P, Green RH. Subclinical phenotypes of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 10: P. 54–59.
6. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127: 1486–93.
7. Moore WC. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013; 10: 118–24.
8. Akdis CA. Advances in allergen immunotherapy: Aiming for complete tolerance to allergens. *Open Journal of Respiratory Diseases*. 2015; 5 (01):19.
9. Sergeeva G, Emel'janov A, Leshenkova E. Klinicheskaja harakteristika pacientov s tjazhelej bronhial'noj astmoy [Clinical characteristics of patients with severe bronchial asthma]. *Medicinskij sonet*. 2015; 16(3):43–49. (in Russian).
10. Contopoulos-Ioannidis DG. Meta-analysis of the association of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005; 115 (5): 963–72.
11. Fedorova Yu. Issledovanie associatsii polimorphich variantov gena β_2 -adrenoreceptora s bronhialnoyu astmoy [Study of the association of polymorphic variants of the β_2 adrenergic receptor gene with bronchial asthma]. *Practic medicine*. 2013; 5(2):18–25. (in Russian).
12. Nenashева NM. Sovremennoe predstavlenie o fenotipah bronhial'noj astmy [Modern understanding of the phenotypes of bronchial asthma]. *Farmateka*. 2013; 4(1):41–46. (in Russian).
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update).
14. Pozdnjakova OJu. Kliniko-fenotipicheskaja harakteristika nekontroliruemoj bronhial'noj astmy i personalizirovannyj podhod k diagnostike i lecheniju v ambulatorno-poliklinicheskikh uslovijah [Clinical and phenotypic characteristics of uncontrolled bronchial asthma and a personalized approach to diagnosis and treatment in outpatient settings][dissertacija]. *Stavropol'*; 2015. 290 s. (in Russian).
15. Bisjuk JuA, Kurchenko AI, Dubovoj AI. Identifikacija fenotipov astmy s pomoshh'ju klasterного analiza klinicheskikh i immunogeneticheskikh parametrov jendotoksинzависимого vospalenija [Identification of asthma phenotypes using a cluster analysis of clinical and immunogenetic parameters of endotoxin-dependent inflammation]. *Immunologija i allergologija. Nauka i praktika*. 2015; 1(6):5–17. (in Russian).

References

1. Perceva TA. Diagnosticheskaja traktovka ponjatija bronhial'naja astma. Fenotipy i urovni kontrolja nad zabolevaniem [Diagnostic interpretation of the concept of bronchial asthma. Phenotypes and levels of disease control]. *Novaja medicina i farmakologija*. 2010; 5(1):3–5. (in Russian).

Відомості про авторів:

Приступа Л.Н. – доктор медичних наук, професор, зав. кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти медичного інституту, СумДУ, м. Суми, Україна.

Бондаркова А.М. – Аспірант кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти медичного інституту, СумДУ, м. Суми, Україна.

Сведения об авторах:

Приступа Л.Н. – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедры внутренней медицины последипломного образования медицинского института, СумГУ, г. Сумы, Украина.

Бондаркова А.М. – аспирант кафедры внутренней медицины последипломного образования медицинского института, СумГУ, г. Сумы, Украина.

Information about the authors:

Prystupa L.N. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of internal medicine of postgraduate education of medical institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Bondarkova A.M. – PhD student of the department of internal medicine of postgraduate education of medical institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Надійшла до редакції 04.07.2017

Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.

© Л.Н. Приступа, А.М. Бондаркова, 2017
