

КЛАССИФИКАЦИЯ С ПОМОЩЬЮ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА КУРОРТЕ

Л. Ш. ДУДЧЕНКО¹, В. М. САВЧЕНКО²

¹ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова» МЗ РК, г. Ялта, Россия

²Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» Министерства образования и науки РФ, г. Симферополь, Россия

Цель исследования: классифицировать при помощи кластерного анализа патологические проявления бронхиальной астмы (БА) и на основе сформированных кластеров обосновать выделение фенотипов БА на курорте.

Материалы и методы. Обследовано 300 больных БА, прибывших на курортное лечение в г. Ялту. У больных с персистирующей БА легкая степень тяжести заболевания диагностирована у 55 (18,33%), средняя степень – у 205 (68,33%) и тяжелая – у 27 (9%) человек. Интермиттирующая БА установлена у 13 (4,33%) больных. Контролируемое течение БА определено у 42 (14%), частично контролируемое – у 60 (20%) и неконтролируемое – у 198 (66%) больных. Применен кластерный анализ для формирования классификации проявлений БА на курорте.

Результаты. Проанализированы значения 105 показателей у 300 больных БА, проходивших лечение на курорте. С помощью кластерного анализа сформирована структура из 7 кластеров. Установлены высокие значения междукластерных дисперсий у 23 показателей, характеризующих клинико-функциональное состояние больных БА, которые способны выступить отдельными кластерами. Каждый выделенный кластер характеризовался только ему свойственными особенностями нарушений клинико-функционального состояния больных БА, что позволяет считать сформированную кластерную структуру классификацией патологических проявлений БА, т. е. фенотипами БА на курорте.

Выводы. Выделены 7 фенотипов БА на курорте, которые характеризуются различными патогенетическими особенностями, что можно учитывать при формировании санаторно-курортного лечения таких больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, кластерный анализ, санаторно-курортное лечение, патогенетические варианты, фенотипы

Для цитирования: Дудченко Л. Ш., Савченко В. М. Классификация с помощью кластерного анализа патологических проявлений бронхиальной астмы на курорте // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 16-21. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-16-21

CLUSTER ANALYSIS CLASSIFICATION OF ASTHMATIC PATHOLOGIC MANIFESTATIONS DURING STAY AT THE RESORT

L. SH. DUDCHENKO¹, V. M. SAVCHENKO²

¹Sechenov Academic Research Institute of Physical Treatment Methods, Medical Climatology and Rehabilitation, Yalta, Russia

²S. I. Georgievsky Medical Academy, V. I. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Russia

The objective of the study: to classify the pathologic manifestations of asthma using cluster analysis and based on the obtained clusters to substantiate the identification of asthma phenotypes while being at the resort.

Subjects and methods. 300 asthma patients who arrived to Yalta for treatment at the resort were examined. Of those with persisting asthma, 55 (18.33%) patients had a mild severity of the disease, 205 (68.33%) had moderate severity and 27 (9%) had the advanced severity of the disease. 13 (4.33%) were found to have intermittent asthma. 42 (14%) patients had the controlled course of asthma, 60 (20%) had it partially controlled, and 198 (66%) patients suffered from the uncontrolled asthma. The cluster analysis was used to classify the manifestations of asthma at the resort.

Results. 105 rates were analyzed in 300 asthma patients, who had treatment at the resort. The structure consisting of 7 clusters was formed through cluster analysis. 23 rates had high values of inter-cluster dispersion describing the clinical and functional state of asthma patients, which could be considered as separate clusters. Each cluster had certain disorders of clinical and functional state of asthma patients, typical of this cluster only, thus the generated structure of clusters could be considered to be a classification of asthmatic pathologic manifestations, i.e. asthmatic phenotypes during the stay at the resort.

Conclusions. 7 asthmatic phenotypes typical of staying at the resort were identified, characterized by different pathogenetic manifestations, which could be useful when planning sanatorium-resort care for such patients.

Key words: asthma, cluster analysis, sanatorium-resort care, pathogenetic variants, phenotypes

For citations: Dudchenko L.Sh., Savchenko V.M. Cluster analysis classification of asthmatic pathologic manifestations during stay at the resort. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 16-21. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-16-21

Успешное лечение бронхиальной астмы (БА) связано не только с адекватным применением базисной медикаментозной терапии, но и с выделением фенотипов этого заболевания, что отражено в последних согласительных документах по БА – GINA (пересмотр 2014, 2015) [8]. Знание фенотипа позволяет сформировать новое представление о

патогенезе заболевания, учитывать влияние этиологических триггеров, прогнозировать ответ на лечение и динамику развития БА, что должно повысить эффективность контроля течения заболевания [9, 11, 14].

Не менее важное значение имеет учет патогенетических вариантов течения заболевания на курорт-

ном этапе его лечения [1, 3]. Персонализированный подход к санаторно-курортному лечению (СКЛ) невозможен без четкого знания патогенетических особенностей течения заболевания, выражением чего может явиться выделение фенотипов на курорте.

Одним из способов выделения фенотипов заболевания является кластерный анализ. В последние годы с помощью кластерного анализа выделены различные фенотипы БА: с поздним началом, неатопическая, негранулоцитарная БА; с ранним началом, atopическая БА; с поздним началом и эозинофилией; плохо контролируемая астма со смешанным гранулоцитарным вариантом и низким объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [6]. В других исследованиях кластерным анализом выделено несколько фенотипов тяжелой БА: ранняя atopическая; поздняя с выраженным эозинофильным воспалением и поздняя, ассоциированная с ожирением [7, 10, 12]. До настоящего времени не сформированы представления о фенотипах БА на курорте.

Цель исследования: классифицировать при помощи кластерного анализа патологические проявления БА и на основе выделенных классов обосновать фенотипы заболевания на этапе СКЛ.

Материал и методы

Обследовано 300 больных БА, поступивших на СКЛ в отделение пульмонологии Академического НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова (г. Ялта, Республика Крым). Мужчин было 95 (31,67%), женщин – 205 (68,33%). Средний возраст составил $51,97 \pm 12,11$ года. С учетом исходного клинического состояния и объема базисной терапии у больных с персистирующей БА диагностированы следующие степени тяжести заболевания: легкая – у 55 (18,33%), умеренная – у 205 (68,33%) и тяжелая – у 27 (9%) человек. Интермиттирующая БА установлена у 13 (4,33%) больных. Контролируемое течение БА определено у 42 (14%), частично контролируемое – у 60 (20%) и неконтролируемое – у 198 (66%) больных.

Всем больным проведено комплексное обследование, включающее антропометрическое и клиническое исследования (жалобы, физикальные данные), сбор анамнестических данных, выявление триггерных факторов, тест контроля БА (Asthma Control Test – АСТ), обзорную рентгенографию органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением показателей петли поток – объем, общий анализ крови, цитологический анализ мокроты, биохимию крови, определение уровня двигательных возможностей по 6-минутному шаговому тесту, оценку качества жизни по опроснику SF-36 [2, 13]. Качественные клинические показатели формализовались в виде баллов согласно рекомендациям В. М. Савченко

(2010) [4]: изменения отсутствуют – 0, незначительно – 1, умеренно – 2, значительно – 3 и резко выражены – 4 балла. Всего для кластерного анализа использовано 105 показателей исследования.

Процедуру классификации объектов осуществляли иерархической кластеризацией (Tree Clustering) и методом k-средних Мак-Квина (K-means clustering). Иерархическая кластеризация состояла в объединении наиболее сходных объектов, затем последовательного к ним добавления наиболее близких наблюдений и завершалась построением дендрограммы (Tree Diagram). Мерой расстояния между сформированными кластерами служило расстояние городских кварталов (манхэттенское расстояние; City-block (Manhattan) distance), объединение объектов в классы выполняли методом Варда (Ward's method). Классификация методом k-средних предполагала автоматическое формирование классов объектов по заранее заданному количеству кластеров. В качестве меры расстояния как между классами, так и между элементами внутри классов использовали евклидово расстояние (Euclidean distances) [5]. Решение задачи классификации проводили в два этапа. Сначала методом иерархической кластеризации строили дендрограммы, которые описывали всю совокупность объектов наблюдения. Визуальный анализ полученных дендрограмм позволял уточнить число кластеров (классов). На втором этапе получали структуры кластеров (классов) и их члены методом k-средних, когда задавалось количество кластеров, установленное на первом этапе. Обработку данных исследования проводили при помощи программного продукта Statistica для Windows 6.0 (фирма StatSoft, США).

Результаты исследования

Исследуемый объект можно представить как систему, важным свойством которой является ее структура со строгими взаимоотношениями между элементами. Обычно общая характеристика сложного объекта предполагает выделение в нем обобщающих свойств, которые определяются однородными совокупностями его элементов. Такие совокупности называются таксонами или классами. Поэтому обобщенная характеристика сложного объекта предполагает выделение в нем классов. В данном случае объектом исследования явилась БА на этапе СКЛ с многочисленными и разной степени выраженности патологическими проявлениями.

Патологические проявления заболевания описывались значениями показателей клинического (жалобы, физикальные и анамнестические данные), рентгенологического, функционального, лабораторного и биохимического исследований, анкетного опроса больных. Также учитывали их биологические и антропометрические параметры (пол, возраст, рост, масса тела). Для выделения классов

(однородных совокупностей больных) проведен кластерный анализ 105 показателей исследования.

Методом иерархической кластеризации получена дендрограмма, которая в виде графической структуры представляла всю совокупность элементов наблюдения. Визуальный анализ этой дендрограммы позволил уточнить число кластеров (классов) объекта исследования (БА на этапе СКЛ). Как видно на рис., на 300-м уровне объединяющего (связывающего) расстояния выделено 9 классов.

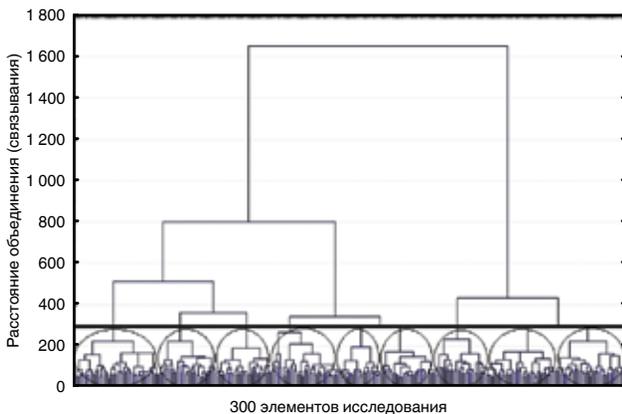


Рис. Дендрограмма кластеров патологических проявлений БА на этапе санаторно-курортного лечения

Fig. Tree diagram of clusters of asthmatic pathologic manifestations during sanatorium-resort care

Далее методом *k*-средних МакКвина по заранее заданному количеству кластеров определяли количество наблюдений в каждом кластере. В случае выделения 9 кластеров первый кластер сложили 57, второй кластер – 41, третий кластер – 48, четвертый кластер – 42, пятый кластер – 38, шестой кластер – 4, седьмой кластер – 46, восьмой кластер – 6 и девятый кластер – 18 больных БА. Поскольку два кластера оказались малочисленными (по 4-6 больных в каждом) было принято решение сформировать кластерную структуру из 7 кластеров.

Статистическую характеристику полученной 7-кластерной структуры проводили путем анализа между- и внутрикластерных дисперсий для каждой из переменных, составивших соответствующие кластеры. Высокая междукластерная дисперсия указывала на то, что соответствующая переменная может самостоятельно сформировать один или два кластера без участия в других кластерах. Из 105 показателей исследования таких переменных оказалось 23: контроль заболевания по Asthma Control Test (АСТ), частота приступов удушья в сутки, выраженность приступов удушья, использование бронхолитиков короткого действия, выраженность одышки, частота кашля в сутки, нарушения сна, физическая активность в дневное время, постоянство, распространенность и количество сухих хрипов, наличие и особенности одышки в предшествующий год, удушье в

предшествующий год, реакция на ирританты и изменение погоды, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), ОФВ₁, пиковая объемная скорость выдоха (ПОСВ), средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅), мгновенные объемные скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (соответственно МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅). Именно эти показатели, характеризующие клиничко-функциональное состояние больных БА, способны выступить отдельными кластерами.

Предметная характеристика каждого из полученных кластеров на основе показателей исследования с высокими значениями междукластерных дисперсий позволила установить, что первый кластер описывался неконтролируемым течением БА (в 70,18% случаев) и невыраженными проявлениями воспалительного процесса в бронхах (незначительный кашель обычно утром, отсутствие хрипов в легких); нечастыми (1-2 раза в сутки – в 40,35%, 3-4 раза в сутки – в 29,82% случаев) ежедневными приступами удушья, для купирования которых в 63,16% случаев ежедневно 1-4 раза в сутки использовали бронхолитики короткого действия; средней степени тяжести одышкой; ограничением из-за явлений дыхательного дискомфорта в 52,63% случаев физической активности в дневное время при выполнении повседневных действий; зависимостью одышки в предшествующий год от изменений погоды (80,70%) и сопровождением ее свистами или хрипами в грудной клетке; периодами удушья, которые в 49,12% случаев возникали часто (в том числе вне обострения при контакте с триггерами); выраженными реакциями (кашель и затрудненное дыхание) как на ирританты (91,23%), так и на изменение погоды (91,23%); незначительным снижением показателей ФВД (ФЖЕЛ – $67,68 \pm 17,38\%$ от должной величины (ДВ), ОФВ₁ – $59,62 \pm 17,30\%$ от ДВ, ПОСВ – $62,59 \pm 23,98\%$ от ДВ).

Второй кластер характеризовался неконтролируемым течением БА в 87,8% случаев; выраженными воспалительными явлениями в бронхах в виде постоянного в течение суток (48,78%) приступообразного (41,46%) кашля, при аускультации в легких в 75,61% случаев выслушивались обильные сухие хрипы; наличием ежедневных очень частых приступов удушья (5-9 раз – 48,78%, 10 раз в сутки и больше – 21,95% случаев), обычно резко выраженных (65,85%), требующих применения бронхолитиков короткого действия в большой дозе (26,83%) или комбинированного применения нескольких таких бронхолитиков (58,54%); постоянной и выраженной одышкой (тяжелая – в 43,90% и очень тяжелая – в 21,95% случаев); ограничением физической активности в дневное время при выполнении повседневных действий (63,41%); наличием существенных нарушений сна (в 41,46% случаев 2-3 пробуждения ночью или в 29,27% случаев плохой сон в течение большей части ночи из-за явлений дыхательного дискомфорта);

в 97,56% случаев зависимостью одышки в предшествующий год от изменений погоды, постоянными (51,22%) либо частыми (26,83%) периодами удушья в анамнезе, а также выраженными реакциями (кашель и затрудненное дыхание) как на ирританты (95,12%), так и на изменение погоды (95,12%); выраженным снижением показателей ФВД (ФЖЕЛ – $56,56 \pm 20,10\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $45,32 \pm 17,30\%$ от ДВ, ПОСВ – $43,52 \pm 17,42\%$ от ДВ).

Третий кластер был представлен больными БА с неконтролируемым течением в 95,83% случаев и выраженными катаральными проявлениями в бронхах с преимущественно постоянным в течение суток (45,83%) приступообразным кашлем (41,67%) и обильным количеством сухих хрипов в легких (60,42%); у половины этих больных (54,17%) отмечались ежедневные частые (5-9 раз в сутки) приступы удушья, что требовало использования бронхолитиков короткого действия в больших дозах (25,0%) или комбинированных препаратов (45,84%), постоянная одышка средней степени была характерна 50,0%, а тяжелая – 35,41% больных; физическая активность больных в дневное время обычно ограничена при выполнении повседневных действий (54,17%); нарушения сна проявлялись либо 2-3 пробуждениями ночью (41,67%), либо полным отсутствием сна на протяжении всей ночи из-за явлений дыхательного дискомфорта (10,42%); в предшествующий год в 70,83% случаев одышка зависела от изменений погоды и сопровождалась свистами или хрипами в грудной клетке, периоды удушья возникали преимущественно часто (47,92%), реакции на ирританты и изменение погоды были выраженными (в 83,33 и 89,58% случаев соответственно); у этих больных ФВД характеризовалась существенными нарушениями (ФЖЕЛ – $57,79 \pm 17,13\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $46,34 \pm 12,46\%$ от ДВ, ПОСВ – $47,07 \pm 14,01\%$ от ДВ).

Течение БА у больных, составивших четвертый кластер, было наиболее легким: в 61,90% случаев отмечался полный контроль, в 30,95% случаев – частичный контроль; клинические признаки воспалительного процесса в бронхах отсутствовали или были минимальными: в 50,0% случаев кашель отсутствовал или в 30,95% случаев выражался единичными проявлениями утром и по выраженности был незначительным (40,48%), в большинстве случаев (78,57%) сухие хрипы в легких не выслушивались; приступы удушья в 52,38% случаев отсутствовали или регистрировались 1-2 раза в сутки (45,24%) и были либо слабо (30,95%), либо умеренно (30,95%) выраженными, для купирования которых в 59,52% случаев применяли бронхолитики короткого действия в небольшой дозе; выраженность одышки у этих больных была преимущественно (69,05%) легкая, физическая активность больных в дневное время была не ограничена (54,76%) или незначительно ограничена при выполнении физических нагрузок (45,24%); нарушения сна не наблюдались (92,86%);

в предшествующий год одышка либо отсутствовала (52,38%), либо зависела от изменений погоды и сезона года (26,19%), периоды удушья либо отсутствовали (42,86%), либо были редкими (30,95%), реакции на изменение погоды в большинстве случаев (52,38%) отсутствовали; у этих больных отсутствовали также нарушения ФВД (ФЖЕЛ – $96,01 \pm 12,83\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $90,29 \pm 13,91\%$ от ДВ, ПОСВ – $90,56 \pm 22,94\%$ от ДВ).

Пятый кластер был описан как неконтролируемым (52,63%), так и частично контролируемым (34,21%) течением заболевания; умеренными катаральными проявлениями в бронхах в виде кашля разной степени выраженности и наличием единичных (31,58%) или в небольшом количестве (34,21%) сухих хрипов; преимущественно редкими приступами удушья (60,53%), для купирования которых применяли чаще небольшие дозы бронхолитиков короткого действия (52,63%); одышкой как легкой (38,84%), так и средней (44,74%) степени тяжести; ограниченной физической активностью в дневное время – в 47,37% случаев только при физической нагрузке, в 31,58% случаев при выполнении повседневных занятий; отсутствием (39,47%) либо наличием однократных пробуждений ночью (39,47%) из-за явлений дыхательного дискомфорта; отсутствием периодов удушья в предшествующий год в большей половине случаев (52,63%), наличием неоднозначных реакций на ирританты и изменения погоды (от отсутствия до выраженных); нормальными значениями показателей ФВД (ФЖЕЛ – $85,85 \pm 11,19\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $82,29 \pm 11,13\%$ от ДВ, ПОСВ – $86,43 \pm 25,02\%$ от ДВ).

Шестой кластер сформирован больными также с неконтролируемым течением БА в 78,26% случаев, для которых характерны умеренные катаральные проявления: кашель единичный или редкий в течение суток (58,7%), незначительный (30,43%) или навязчивый (26,09%), небольшое количество сухих хрипов в легких (30,43%); у половины больных (52,17%) приступы удушья были редкими (1-2 раза в сутки), умеренно выраженными (80,43%) и в 76,09% случаев купировались бронхолитиками короткого действия в небольших дозах; постоянная одышка средней степени была характерна 54,35% больных; физическая активность больных в дневное время ограничена только при физической нагрузке (41,30%) или при выполнении повседневных действий (41,30%); нарушения сна либо отсутствовали (43,48%), либо были представлены ранними и редкими пробуждениями (43,48%); в предшествующий год периоды удушья преимущественно отсутствовали (71,74%), это же относилось и к реакциям со стороны бронхов на ирританты и изменение погоды, которые отсутствовали в 54,35 и 60,87% случаев соответственно; нарушения ФВД у этих больных были незначительными или умеренными (ФЖЕЛ – $68,11 \pm 16,70\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $54,92 \pm 14,78\%$ от ДВ, ПОСВ – $55,28 \pm 20,79\%$ от ДВ).

Седьмой кластер характеризовался лишь в половине случаев (50,0%) неконтролируемым течением БА и умеренно выраженными воспалительными явлениями в виде единичного или редкого в течение суток кашля (55,56%), незначительно выраженного (44,44%), и наличия небольшого количества сухих хрипов в легких (44,44%); отсутствием особенностей в проявлении ежедневных приступов удушья – таковые были как редкими (50,00%), так и частыми (50,00%) и обычно умеренно выраженными (77,78%), для их купирования применяли бронхолитики короткого действия в небольшой дозе (55,56%), в большой дозе (22,22%) или комбинированно (22,22%); тяжелой одышкой в половине случаев (50,00%); ограничением дневной физической активности при выполнении повседневных действий (56,56%); отсутствием (44,44%) либо разными нарушениями сна без преобладания какой-либо характеристики; зависимостью одышки в предшествующий год в 83,33% случаев от изменений погоды, а также частым возникновением (33,33%) либо постоянством (33,33%) периодов удушья, выраженными реакциями как на раздражители (88,89%), так и на изменение погоды (77,78%); выраженным снижением показателей ФВД (ФЖЕЛ – $50,96 \pm 17,61\%$ от ДВ, ОФВ₁ – $43,15 \pm 18,14\%$ от ДВ, ПОСВ – $47,07 \pm 11,57\%$ от ДВ).

Таким образом, каждый выделенный кластер характеризовался только ему свойственными особенностями нарушений клинко-функционального состояния больных БА, что позволяет считать их отдельными патогенетическими единицами, т. е. фенотипами БА на курорте.

В настоящее время учет патогенетических особенностей течения БА является определяющим в формировании индивидуализированного лечения больных, в том числе на курорте [1, 3]. Выделенные фенотипы БА позволяют осуществлять персонализированный подход к СКЛ таких больных, когда дополнительно к стандартной лекарственной терапии [8] можно назначать патогенетически обоснованные немедикаментозные методы лечения и реабилитации. В данном случае для каждого выделенного фенотипа БА на курорте предполагается предложить эффективные реабилитационные технологии, включающие существующие и вновь разработанные методы немедикаментозного лечения.

Заключение

С помощью кластерного анализа из множества (105 показателей) результатов обследования 300 больных БА, проходивших лечение на курорте, сформирована структура из 7 кластеров. Установлены высокие значения междукластерных дисперсий у 23 показателей, характеризующих клинко-функциональное состояние больных БА, которые способны выступить отдельными кластерами.

Каждый выделенный кластер характеризуется только ему свойственными особенностями нарушений клинко-функционального состояния больных БА, что позволяет считать сформированную кластерную структуру классификацией патологических проявлений БА, т. е. фенотипами БА на курорте, которые могут явиться основой для персонализированного подхода к СКЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Боголюбов В. М. (ред.) Медицинская реабилитация. Кн. I. Изд. 3-е, испр. и доп. М.: Бином, 2010.
2. Загидулин Ш. З., Галимова Е. С., Суховская О. А., Ежова Г. Ю. Оценка качества жизни у пациентов с обострением бронхиальной астмы // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 49-53.
3. Малявин А. Г., Епифанов В. А., Глазнова И. И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
4. Савченко В. М. Автоматизация прогнозирования обострений и исходов лечения бронхиальной астмы. В кн.: Дониц С. Г., Солдатченко С. С., Савченко В. М. Прогнозирование обострений бронхиальной астмы. Днепропетровск: ИМА-пресс, 2010. – С. 86-120.
5. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
6. Bel E. N. Clinical phenotypes of asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 44-50.
7. Chung K. F., Bel E. H., Wenzel S. E. Difficult-to-treat severe asthma // *Europ. Respir. Society Monograph.* – 2011. – Vol. 51.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [updated 2014, 2015]. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed November 12, 2016.
1. Bogolyubov V.M. (eds.) *Meditsinskaya reabilitatsiya*. [Medical Rehabilitation]. Vol. 1, 3rd ed., suppl. and amend., Moscow, Binom Publ., 2010.
2. Zagidulin Sh.Z., Galimova E.S., Sukhovskaya O.A., Ezhova G.Yu. Life quality assessment in the patients suffering from asthma exacerbation. *Pulmonologiiya*, 2013, no. 1, pp. 49-53. (In Russ.)
3. Malyavin A.G., Epifanov V.A., Glaznova I.I. *Reabilitatsiya pri zabolevaniyakh organov dykhaniya*. [Rehabilitation of those with respiratory diseases]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010.
4. Savchenko V.M. Automation of prediction of exacerbation and treatment outcomes of asthma. In: Donich S.G., Soldatchenko S.S., Savchenko V.M. *Prognozirovanie obostreniy bronkhialnoy astmy*. [Predicting asthma exacerbation]. Dnepropetrovsk, IMA Press Publ., 2010, pp. 86-120.
5. Trukhacheva N.V. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica*. [Mathematical statistics in medical and biological studies using Statistica software]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012.
6. Bel E.N. Clinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2004, vol. 10, no. 1, pp. 44-50.
7. Chung K.F., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-Treat Severe Asthma. *European Respiratory Society Monograph*. 2011, vol. 51.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention [updated 2014, 2015]. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed November 12, 2016.

9. Green R. H., Brightling C. E., McKenna S., Hargadon B., Parker D., Bradding P., Wardlaw A. J., Pavord I. D. Asthma exacerbation and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial // *Lancet*. - 2002. - № 360. - P. 1715-1721.
10. Roth M., Zhong J., Zumkeller C., S'ng C. T., Goulet S., Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodeling // *PLoS One*. - 2013. - Vol. 8, № 2. - P. e56015.
11. Simpson J. L., Scott R., Boyle M. J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum // *Respirology*. - 2006. - Vol. 11. - P. 54-61.
12. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma // *Eur. Respir. J.* - 2003. - Vol. 22, № 3. - P. 470-477.
13. Ware J. E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Second printing. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1997.
14. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes // *Clin. Exp. Allergy*. - 2012. - Vol. 42, № 5. - P. 650-658.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Дудченко Лейла Шамильевна

ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова»,
кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом пульмонологии.
298603, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, д. 10/3.
Тел.: 8 (3654) 23-51-91.
E-mail: vistur@mail.ru

Савченко Валентин Михайлович

Медицинская академия им. С. И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»,
доктор медицинских наук, профессор.
295006, Республика Крым, г. Симферополь,
бульвар Ленина, д. 5/7.
Тел.: 8 (3652) 55-49-11.
E-mail: office@ma.cfuv.ru
E-mail: savchenkovalentyn@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Leyla Sh. Dudchenko

Sechenov Academic Research Institute of Physical Treatment Methods, Medical Climatology and Rehabilitation, Candidate of Medical Sciences, Head of Pulmonology Research Department.
10/3, Mukhina St.,
Yalta, Crimea, 298603
Phone: +7 (3654) 23-51-91.
E-mail: vistur@mail.ru

Valentin M. Savchenko

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimea Federal University, Doctor of Medical Sciences, Professor.
5/7, Lenina Blv.,
Simferopol,
Crimea, 295006
Phone: +7 (3652) 55-49-11.
Email: office@ma.cfuv.ru
Email: savchenkovalentyn@gmail.com

Поступила 19.07.2017

Submitted as of 19.07.2017