

Бронхообструктивный синдром при бронхиальной астме и хронической болезни лёгких: от нозологии к лечению

Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

Bronchial obstructive syndrome in bronchial asthma and chronic lung disease: from nosology to treatment

L.R. Vykhrystsenka

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Рост заболеваемости болезнями органов дыхания, наблюдающийся в последние десятилетия, сопряжён с комбинацией факторов риска, таких как загрязнение окружающей среды, курение, вдыхание пыли, дыма и химических веществ на производстве, контакты с инфекционными патогенами, наличие генетической предрасположенности и дисрегуляции системы иммунитета. При многих бронхолёгочных заболеваниях наблюдается бронхообструктивный синдром (БОС). Наиболее распространёнными среди них являются острые респираторные вирусные инфекции, острый бронхит, пневмония, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА). Подходы к лечению БОС существенно различаются в зависимости от нозологии. В статье рассматриваются ключевые вопросы диагностики и подходы к фармакотерапии БА и ХОБЛ как основных заболеваний, сопровождающихся БОС, в условиях терапевтической практики.

Ключевые слова

Бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких, сочетание астмы и хронической обструктивной болезни лёгких, диагностика, фенотип, эндотип, лечение.

Введение

Бронхообструктивный синдром (БОС) – собирательный термин, включает клинические проявления нарушений бронхиальной проходимости, имеющей в основе окклюзию или сужение дыхательных путей. Лёгочная патология, сопровождающаяся БОС, представлена бронхиальной астмой (БА), хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), острым бронхитом, облитерирующим бронхолизом, бронхоэктазами, трахеобронхиальной дискинезией, другими заболеваниями. Внелёгочная патология с БОС – гастроэзофагальная

Summary

The increase in respiratory disease incidence observed in recent decades is associated with a combination of risk factors, including environmental pollution, smoking, inhalation of dust, smoke, and chemicals in production, exposure to infectious pathogens, genetic predisposition, and immune system dysregulation. Bronchial obstructive syndrome (BOS) is observed in many bronchopulmonary diseases. The most common of these are acute respiratory viral infections, acute bronchitis, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and bronchial asthma (BA). Approaches to treating BOS vary significantly depending on the underlying condition. This article examines key diagnostic issues and approaches to pharmacotherapy for bronchial asthma and COPD, the main conditions associated with BOS, in clinical practice.

Keywords

Bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, Asthma-COPD Overlap, diagnosis, phenotype, endotype, treatment.

рефлюксная болезнь, сердечная недостаточность, ревматические заболевания (системные васкулиты, системные заболевания соединительной ткани, ревматоидный артрит), анафилаксия.

Диагностика бронхиальной обструкции основана на тщательном физикальном осмотре пациента, сборе аллергологического, профессионального и фармакологического анамнеза, выявлении генетической предрасположенности и других факторов риска развития бронхообструкции. Клинические симптомы БОС различаются в зависимости от калибра бронхов, вовлечённых в

патологический процесс. Для поражения крупных и средних бронхов характерен кашель с выделением мокроты, выслушиваются низкотоновые хрипы, реже – влажные незвучные хрипы. При бронхообструкции на уровне мелких бронхов пациента беспокоит одышка, кашель чаще сухой, непродуктивный или с трудноотделяемой мокротой, при аускультации лёгких выслушивается жёсткое дыхание, высокотоновые (свистящие) хрипы, при бронхиолите – влажные мелкопузырчатые. Хрипы выслушиваются преимущественно на выдохе, усиливаются при форсированном выдохе и в горизонтальном положении пациента. Наблюдается удлинение времени форсированного выдоха (> 5 сек), при обострении заболевания – его укорочение. При выраженной эмфиземе, дыхательной недостаточности возможно исчезновение хрипов, выслушивается везикулярное дыхание, равномерно ослабленное в базальных отделах.

Важным этапом диагностического поиска является верификация бронхиальной обструкции, определение её степени, вариабельности и обратимости посредством проведения спирометрии. Учитываются показатели объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ, % от должного), соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ. При невозможности проведения спирометрии в диагностике БОС используют пиковую скорость выдоха (ПСВ), полученную при пикфлоуметрии. Для уточнения заболевания, явившегося причиной БОС, используются лабораторные, инструментальные, лучевые и другие методы диагностики.

Наиболее распространёнными заболеваниями органов дыхания, при которых наблюдается БОС, являются БА и ХОБЛ. В обновлённых в 2024 году национальных и в 2025 году международных руководствах по БА и ХОБЛ пересмотрена роль врача общей практики – расширены его полномочия и ответственность за раннее выявление и контроль заболеваний, подбор терапии и обучение пациентов. Специализированная помощь пациентам оказывается врачами-аллергологами, -пульмонологами, другими врачами-специалистами в сложных случаях, при необходимости – в специализированном стационаре [1–4].

Согласно данным современных исследований гиподиагностика и гипердиагностика ХОБЛ и БА по-прежнему являются важной проблемой. Предполагается, что реальная заболеваемость БА или ХОБЛ выше данных по обращаемости пациентов примерно в 10-15 раз. Гиподиагностика заболеваний часто связана с неспособностью пациентов сообщать о своих симптомах врачу,

недооценкой симптомов болезни, поздним обращением за медицинской помощью, либо с недостаточным объективным обследованием пациента врачом, недооценкой факторов риска заболеваний, результатов спирометрии. Доля пациентов с отсутствием респираторных симптомов при ХОБЛ может быть достаточно высокой и достигать 90% [5,6]. Типичные симптомы БА (кашель, одышка, хрипы) в межприступный период также могут отсутствовать, и верификация бронхообструкции по данным спирометрии затруднена. Важно подчеркнуть необходимость оценки врачом первичного звена минимальных симптомов БОС, рассматривая при этом возможность астмы или ХОБЛ, и инициировать углублённую диагностику. Напротив, гипердиагностика ХОБЛ и БА может быть связана с установлением диагноза без проведения спирометрии и выполнения дополнительных исследований, позволяющих исключить другие причины БОС.

Ранняя верификация диагноза БА и ХОБЛ имеет первостепенное значение для выбора адекватной терапии, предупреждающей прогрессирование заболевания, развитие осложнений и летальных исходов. Разработанные современные международные и национальные рекомендации предлагают поэтапный подход к лечению пациентов с БА и ХОБЛ, однако в реальной клинической практике выбор терапии первой линии и коррекция последующей схемы лечения не всегда соответствуют рекомендациям. В крупном глобальном исследовании фармакологического лечения пациентов с впервые диагностированной астмой или ХОБЛ были изучены базы данных из шести разных стран. Анализ продемонстрировал низкое соответствие рекомендуемой терапии как для астмы (максимум 35,6%), так и для ХОБЛ (максимум 28,6%) [7]. Аналогично в Российской Федерации были оценены подходы к лечению ХОБЛ врачами первичного звена с точки зрения соответствия их национальным клиническим рекомендациям. Исследование продемонстрировало неадекватность терапии, так как у пациентов с ХОБЛ отмечались выраженные симптомы и частые обострения более чем в 50% случаев [8,9]. Очевидно, что основным направлением в устранении вышеперечисленных ошибок является повышение качества подготовки врачей первичного звена.

В настоящей публикации представлены современные данные о диагностике БА, ХОБЛ и сочетания БА с ХОБЛ, и фармакотерапии, максимально адаптированной под индивидуальные характеристики пациента.

Критерии диагностики бронхиальной астмы

Распространённость БА составляет от 4% до 10% населения в различных странах, в мире от астмы страдают примерно 300 млн человек. БА включена в список социально значимых неинфекционных заболеваний с целью привлечения мировой общественности, практикующих врачей и пациентов объединить усилия по борьбе с астмой. Актуальность профилактики и лечения заболевания подчёркивается в документе «Глобальная инициатива (стратегия) по астме» Всемирной организации здравоохранения.

БА – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей с наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, затруднённое дыхание, кашель), переменных по длительности и интенсивности, в сочетании с лабильным экспираторным потоком воздуха [цит. по 1, 2]. Таким образом, в современном определении БА подтверждается её гетерогенность, что проявляется в разных эндотипах и фенотипах заболевания, а в качестве ключевой характеристики выступает хроническое воспаление дыхательных путей, которое формируется вследствие гиперреактивности и гиперчувствительности бронхов, врождённой или приобретённой.

Наиболее вероятна астма при наличии следующих клиничко-анамнестических данных: возникновение симптомов после воздействия различных триггеров (респираторная инфекция, табачный дым, аллергены, физическая нагрузка, стресс); имеется сочетание симптомов астмы с другими проявлениями аллергии (ринит, атопический дерматит и др.); симптомы обструкции варьируют по времени и интенсивности; наблюдается эффект элиминации (уменьшение или полное исчезновение симптомов после прекращения контакта с причинно-значимыми аллергенами). Предварительный диагноз БА может быть поставлен на основании жалоб пациента и данных анамнеза. Представляется важным процитировать выражение, опубликованное в отчёте GINA (Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по борьбе с астмой) в 1995 году, актуальность которого сохраняется и в настоящее время: «Всё, что сопровождается свистящими хрипами, следует считать бронхиальной астмой, пока не будет доказано обратное».

В начальных стадиях БА, а также в межприступный период или вне обострения заболевания физикальное обследование пациента, как правило, не выявляет отклонений от нормы. Если па-

циента беспокоит одышка и свистящее дыхание, врачом подтверждается наличие сухих хрипов, преимущественно на форсированном выдохе.

Наличие обструкции бронхов, её обратимость и переменность оценивают в ходе спирометрического исследования и динамического наблюдения за состоянием пациента. Об обратимости обструкции свидетельствует увеличение ОФВ1 на 12% и более (или >200 мл) через 10-15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола. Более достоверным считают повышение ОФВ1 $\geq 15\%$ и >400 мл). Переменность обструкции подтверждается изменением ОФВ1 >12% между визитами или суточной переменностью ПСВ более 10% (определяют ПСВ дважды в день за 2 недели, расчёт производят по формуле:

$$\frac{\text{среднее за неделю (ПСВmax-ПСВmin)}}{((\text{ПСВmax-ПСВmin})/2)}$$

Следует помнить, что использование спирометрических показателей при проведении теста с бета2-агонистом и переменности ПСВ для постановки диагноза БА имеет ограничения при исходных показателях функции внешнего дыхания в пределах нормы, особенно в бессимптомный период астмы, когда у пациентов отсутствует резерв для улучшения этих параметров. В таких случаях рекомендуется проведение многократных тестов с бронхолитиком в динамике или мониторинг пиковой скорости выдоха на протяжении 1-2 недель. Низкая переменность обструкции и соответственно отрицательный тест с бронхолитиком наблюдается при БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, при тяжёлой БА. Тест с бронхолитиком рекомендуется повторить, если получены пограничные значения.

В крупном многоцентровом исследовании, изучавшем диагностическую значимость теста с бронхолитиком, было показано, что доля пациентов с положительным результатом теста (прирост ОФВ1 > 12% или >200 мл) в группе пациентов с диагнозом БА составила только 19,7%, в группе ХОБЛ 24,7%, а при сочетании астмы с ХОБЛ – 29,6%. Положительные тесты наблюдались у пациентов со снижением функции лёгких и более выраженной симптоматикой заболеваний. Авторы внесли предложение рассматривать положительный результат бронходилатационного теста как поддающийся лечению признак хронического заболевания дыхательных путей, но не как ключевой критерий для диагностики БА [10].

В сложных диагностических случаях для выявления обратимости обструкции можно назначить пробную терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Возможно использование одной из схем:

преднизолон перорально в дозе 20-30 мг/сут (или 0,5 мг/кг/сут) в течение 2 недель или ингаляционные ГКС (ИГКС) в дозе, эквивалентной 200 мкг беклометазона 2 раза в день, курсом 4 недели (или до 3-х месяцев при ОФВ1 < 70%). В пользу БА свидетельствует увеличение ОФВ1 на 12% и более (или более 200 мл) или ПСВ > 20%, а также исчезновение/уменьшение симптомов заболевания. Необходимо учитывать, что пациенты с астмой могут иметь некоторые характеристики ХОБЛ, например, фиксированную обструкцию дыхательных путей, эмфизематозные изменения на компьютерной томографии, меньшую эффективность ИГКС.

Поскольку центральным звеном патогенеза БА является гиперреактивность бронхов – неспецифическая (к триггерам) и/или специфическая (к аллергенам), её выявление подтверждает диагноз БА. С этой целью проводят провокационные ингаляционные тесты с физической нагрузкой, оценивая положительный результат как снижение ОФВ1 на 10% (или 200 мл); с гистамином, метахолином – в пользу БА учитывают снижение ОФВ1 на 20% и более; или с вдыханием гипертонического раствора натрия хлорида/маннитола – снижение ОФВ1 на 15% и более. Наиболее сложными в выполнении и менее стандартизированными являются ингаляционные тесты с подозреваемыми аллергенами. При их проведении возможна как ранняя обструкция, так и отсроченная/поздняя реакция на аллерген, требующая обязательного применения бронхолитиков и ГКС, наблюдения за пациентом в течение последующих 2-3-х суток. Ингаляционные тесты выполняются в специализированных отделениях обученными врачами функциональной диагностики, -аллергологами, -пульмонологами в соответствии с протоколами, регламентированными национальными методическими рекомендациями, Европейским респираторным сообществом.

При подозрении на аллергическую форму БА врачами-аллергологами проводится аллергологическое обследование – кожные и провокационные тесты с предполагаемыми причинно-значимыми аллергенами *in vivo*. Определение иммуноглобулин (Ig)E-антител в сыворотке крови и/или секретах слизистых оболочек дыхательных путей доступно во многих лабораториях и является дополнительной, а в случае невозможности выполнения кожных и провокационных тестов единственной доступной информацией о сенсибилизации пациента к аллергенам. Использовать определение общего IgE для диагностики аллергии нежелательно, поскольку этот показатель не является специфичным для БА, так как

может увеличиваться при многих заболеваниях (другие аллергические заболевания, паразитарные инфекции, первичные иммунодефициты, аутоиммунные, инфекционные, онкологические заболевания). Оценка общего IgE важна для диагностики фенотипа БА и определения показаний для биологической терапии IgE-антителами при тяжёлом течении аллергической формы БА. Всегда необходимо сопоставлять результаты аллергологического тестирования с симптомами заболевания с целью исключения латентной сенсибилизации и/или перекрёстной аллергии, часто ассоциированной со слабыми клиническими симптомами или полным их отсутствием.

Для выбора персонализированной терапии, учитывающей индивидуальные особенности пациента, важно уточнить фенотип БА. Фенотипы классифицируются на основе таких факторов, как возраст начала астмы, триггеры, тип воспаления (эозинофильная или нейтрофильная), ответ на лечение. Наиболее распространённые клинические фенотипы БА согласно GINA 2019-2025 – аллергическая астма, неаллергическая астма, астма с поздним началом, астма с фиксированным ограничением воздушного потока, астма в сочетании с ожирением. У пациентов нередко встречаются сочетания нескольких фенотипов.

Молекулярная основа различных фенотипов БА представлена T2-эндотипом и не-T2-эндотипом заболевания в зависимости от преобладающего воспаления дыхательных путей [11,12]. Наиболее распространён среди пациентов с БА T2-эндотип, который составляет 50-70%. Для него характерны повышение цитокинов Т-хелперов (Th) 2 типа и цитокинов врождённых лимфоидных клеток 2-го типа, бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование бронхов. Неинвазивные биомаркеры T2-воспаления, которые могут использоваться врачами первичного звена – эозинофилия мокроты (> 3% от общего числа клеток) и/или крови (≥ 300 клеток/мкл), повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, высокие уровни общего и специфического IgE. Активация Т-хелперов (Th) 2 типа сопровождается продукцией интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и других цитокинов T2-воспаления. Посредством ингаляционных тестов диагностируется бронхиальная гиперреактивность к триггерам, аллергенам. Терапия, направленная на подавление эозинофильного воспаления, эффективна в контроле симптомов и обострений.

При не-T2-эндотипе БА воспаление дыхательных путей чаще нейтрофильное (нейтрофилы мокроты > 65%), реже малогранулоцитарное (уровень

эозинофилов в мокроте <3% или нейтрофилов <65%). Характерна активация преимущественно врождённого иммунитета, а уровни общего и специфического IgE низкие. Формируется гиперреактивность и ремоделирование бронхов, что определяет низкую эффективность ИГКС.

У некоторых пациентов с БА могут одновременно наблюдаться признаки как эозинофильного, так и нейтрофильного эндотипа (смешанный тип воспаления).

Высокий уровень Th2 является предиктором раннего проявления аллергической БА, часто наблюдается при астме физического усилия и аспириновой астме в сочетании с аллергической. Согласно рекомендациям GINA-2025 для ранней диагностики БА и определения T2-эндотипа БА следует определять биомаркеры воспаления дыхательных путей – уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе и уровень эозинофилов в периферической крови. В пользу эозинофильного воспаления свидетельствуют уровень фракционного выдыхаемого оксида азота ≥ 50 ppb (parts per billion) у пациентов, не использующих ИГКС, и ≥ 25 ppb на средних дозах ИГКС, ≥ 22 ppb на высоких дозах ИГКС, и/или эозинофилия крови $\geq 0,15 \times 10^9/\text{л}$. По мнению экспертов, эти неинвазивные биомаркеры могут помочь в определении фенотипа заболевания и потенциала ответа на терапию ИГКС.

Эндотип с низким уровнем Th2 изучен в меньшей степени, дебютирует в позднем возрасте, выявляется у пациентов с астмой, связанной с курением, при нейтрофильной астме; астме, связанной с ожирением; астме, опосредованной дисфункцией гладкой мускулатуры с низким уровнем гранулоцитов. Методы выявления не-T2-воспаления ограничены количественным подсчётом клеток в мокроте (характерно повышение уровня нейтрофилов и нормальное число эозинофилов). Как правило, этот фенотип диагностируется при отсутствии других маркеров эозинофильного воспаления.

Критерии диагностики ХОБЛ

ХОБЛ страдает более 380 млн человек во всём мире, заболевание является третьей по распространённости причиной смерти в мире после ишемической болезни сердца и мозгового инсульта.

В современном определении заболевания подчёркивается, что ХОБЛ – гетерогенное состояние лёгких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхоэктатическая болезнь) и/или альвеол (эмфизема), которые вы-

зывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [цит. по 3, 4].

Для постановки диагноза ХОБЛ необходимо произвести комплексную оценку симптомов и данных истории заболевания пациента (возраст, когда возникло заболевание – как правило, 40-50 лет; частоту и тяжесть обострений симптомов в анамнезе – в дебюте симптомы возникают при респираторных инфекциях, позднее – под влиянием других факторов окружающей среды, приводят к госпитализации) и факторов риска развития ХОБЛ (профессиональная деятельность, воздействие загрязнённого воздуха, статус курения и др.).

Основными симптомами ХОБЛ являются хронический кашель с выделением мокроты и одышка при физической нагрузке, которые иногда сопровождаются свистящими хрипами, а также снижение переносимости физических нагрузок. На ранних стадиях симптоматика обычно минимально выражена, при прогрессировании заболевания качество жизни существенно снижается. Клинические фенотипы ХОБЛ (бронхитический, эмфизематозный, смешанный) определяют некоторые различия симптомов и течения заболевания.

Оценка тяжести жалоб пациента и выраженности ХОБЛ проводится по модифицированной шкале одышки modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) и шкале Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT). Эти оценочные шкалы должны также использоваться при анализе динамики симптомов.

Обязательное начальное обследование – спирометрия с бронходилатационной пробой: оценка ФВД (функции внешнего дыхания) проводится для верификации диагноза (отношение ОФВ1/ФЖЕЛ) и степени выраженности бронхообструкции (оценивают по % от расчётной величины показателя ОФВ1). Подтверждает ХОБЛ отношение ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7 до и после бронходилататора, тогда как ОФВ1/ФЖЕЛ $\geq 0,7$ до бронходилататора исключает ХОБЛ, а ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7 до бронходилататора и $\geq 0,7$ после бронходилататора указывает на повышенный риск развития ХОБЛ и необходимость наблюдения за пациентом.

В настоящее время выделяют состояние преХОБЛ. Согласно определению GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких), состояние преХОБЛ диагностируется при наличии респираторных симптомов и/или структурных поражений лёгких, и/или физиологических отклонений (низкий ОФВ1 и/или быстрое снижение ОФВ1, задержка газов, гиперинфляция, снижение диффузионной

способности лёгких). Однако $ОФВ_1/ФЖЕЛ \geq 0,7$ после бронходилатации, то есть обструкции воздушного потока не наблюдается [3].

Новым в терминологии является PRISm (Preserved Ratio Impaired Spirometry), когда соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ > 0,7$, но есть изменения показателя $ОФВ_1 < 80\%$ от должного после бронходилатации. Оба состояния – преХОБЛ и PRISm с течением времени могут перейти в ХОБЛ. Схемы терапии этих групп пациентов не разработаны.

Определение преимущественного фенотипа и эндотипа ХОБЛ имеет важное значение для выбора персонализированной терапии и прогнозирования её эффективности. Наиболее частые фенотипы ХОБЛ – бронхитический, эмфизематозный и смешанный, ХОБЛ с бронхоэктазами или с БА, возможно сочетание двух-трёх фенотипов одновременно. Как правило, при ХОБЛ развивается воспаление, опосредованное Th1, CD8+ Т-лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами. Высвобождающиеся медиаторы – фактор некроза опухоли альфа, интерферон гамма, матриксные металлопротеиназы, лейкотриен В₄, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующий фактор роста бета и другие цитокины, формируют нейтрофильное воспаление [13]. В последние годы показано, что у части пациентов с ХОБЛ выявляется Т2-воспаление в сочетании со значительной обратимостью бронхообструкции, повышением эозинофилов в крови (≥ 300 клеток/мкл) и мокроте ($> 3\%$), повышением уровня фракционного выдыхаемого оксида азота, лучшим ответом на лечение ИГКС. Распространённость ХОБЛ с признаками Т2-воспаления варьирует от 20 до 40% [14].

Расширенные протоколы обследования показаны для фенотипирования пациентов, определения тяжести обострения, степени дыхательной недостаточности, коморбидных заболеваний. Используют рентгенографию органов грудной клетки, компьютерную томографию (выявление бронхоэктазов, оценка эмфиземы), определение диффузионной способности лёгких, уровня насыщения артериальной крови кислородом (сатурация), исследование газового состава крови, фибробронхоскопию и (или) фибробронхоскопию с биопсией, исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости, эхокардиографию и другие методы.

Сочетание БА и ХОБЛ

Согласно рекомендациям GINA-2017 сочетание признаков БА и ХОБЛ получило название АСО-оверлап-синдром (Asthma-COPD Overlap, АСО). При АСО-оверлап-синдроме у пациентов имеются

клинические признаки как астмы, так и ХОБЛ, преимущественно эозинофильное и реже нейтрофильное воспаление, стойкое ограничение скорости воздушного потока [15]. Распространённость сочетания БА и ХОБЛ в общей популяции колеблется от 0,9% до 11,1%, демонстрируя большие различия из-за отсутствия единого определения. Так, среди пациентов с БА АСО диагностируется у 11,1-61,0%, а среди пациентов с ХОБЛ – у 4,2-66% [16]. Клинические рекомендации Российского Респираторного Общества 2024 года выделяют следующие признаки сочетания БА и ХОБЛ: возраст старше 35 лет, с длительным анамнезом одной из болезней; чаще ХОБЛ присоединяется к БА, чем наоборот; сочетание ХОБЛ и БА связано с длительным воздействием факторов риска ХОБЛ (курение, профессиональные или бытовые вредности); при длительном наблюдении за больными отмечается прогрессирование дыхательной недостаточности; снижается эффективность ИГКС; снижается переносимость физической нагрузки [17].

Диагностика АСО сопряжена с определёнными трудностями. Спирометрические показатели не всегда помогают дифференцировать астму, ХОБЛ и АСО. Наибольшие сложности в интерпретации теста с бронхолитиком возникают у пациентов с астмой при развитии необратимого ограничения воздушного потока и у пациентов с ХОБЛ с анамнезом астмы, у пожилых людей, курильщиков и бывших курильщиков. Рекомендуется интерпретировать как диагностически значимое постбронходилатационное повышение $ОФВ_1$ или $ФЖЕЛ$ на 10% и более, поскольку существенно реже пациенты демонстрируют более выраженную обратимость [18]. Увеличение постбронходилатационного $ОФВ_1 \geq 12\%$ и 200 мл наиболее вероятно при исходно сниженном $ОФВ_1 (< 80\%)$. Биомаркеры для диагностики АСО находятся на стадии разработки [19].

Диагностика сочетания БА с ХОБЛ в ряде случаев возможна при оценке влияния ИГКС на функцию лёгких. Как правило, ИГКС более эффективны при сочетании БА с ХОБЛ, чем при ХОБЛ. Но в зависимости от преобладающего клеточного воспаления при АСО и возможного перекрытия разных эндотипов и фенотипов, эффективность ИГКС различается. Кроме того, при эозинофильном эндотипе ХОБЛ использование ИГКС так же эффективно, как при БА, а у пациентов с нейтрофильным или малогранулоцитарным эндотипом БА терапия ИГКС часто малоэффективна. При нормализации лёгочной функции в результате лечения ИГКС рекомендуется отказаться от диагноза ХОБЛ в пользу БА [18,20].

Спектр основных патологических состояний, с которыми проводится дифференциальная диагностика БОС при БА и ХОБЛ, представлен в таблице 1.

Различия в подходах к ситуационной и поддерживающей терапии БА и ХОБЛ

Ситуационная бронхолитическая терапия при БА и ХОБЛ

С целью неотложной бронхолитической терапии при ХОБЛ и БА используют быстродействующие бронхолитики: короткодействующие бета2-агонисты (КДБА), короткодействующие мускариновые антагонисты (КДМА) или их фиксированные комбинации в различных средствах доставки (дозированный аэрозоль для ингаляций, раствор для небулайзерной терапии). Важно помнить, что при БА любой степени тяжести монотерапия КДБА сопряжена с рисками тяжёлых обострений, в том числе с летальными исходами, поэтому при каждом использовании КДБА к ним добавляется ингаляция низкой дозы ИГКС. Такая рекомендация требует приверженности пациента лечению, что не всегда достигается. Для решения этой проблемы предложено использование в качестве неотложной медицинской помощи фиксированных комбинаций быстродействующих бронхолитиков с ИГКС (ИГКС/сальбутамол, ИГКС/формотерол).

Поддерживающая (базисная) терапия БА

При БА используется ступенчатый подход с различными вариантами терапии, объём которой определяется степенью тяжести заболевания и корректируется в зависимости от частоты обострений, наличия факторов риска, достижения пациентом оптимального уровня контроля.

ИГКС, обладающие противовоспалительными свойствами, являются основой поддерживающей терапии БА. Совместное использование ИГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительнодействующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) основано на синергизме взаимодействия лекарственных препаратов. ИГКС увеличивают количество и чувствительность бета2-рецепторов к бронхолитикам, препятствуют развитию резистентности к ним. Длительнодействующие бронхолитики оказывают влияние на иннервацию слизистой бронхов, угнетают дегрануляцию тучных клеток, потенцируя тем самым противовоспалительное действие ИГКС. Комбинация ИГКС с бронхолитиками обеспечивает проникновение ИГКС до уровня дистальных отделов бронхов, что делает возможным

использование низких доз ИГКС, препятствует процессам ремоделирования бронхов [21].

В настоящее время признаётся, что наиболее предпочтительной терапией при персистирующих симптомах БА является назначение фиксированной комбинации ИГКС/формотерол в режиме единого ингалятора для поддерживающей и неотложной (по требованию) терапии, то есть в режиме MART (Maintenance And Reliever Therapy) [1]. Такой режим используется, начиная с 1-й ступени терапии, он удобен для пациента, способствует приверженности лечению и улучшению качества жизни. При необходимости усиления терапии (недостаточный контроль астмы, обострения) дозы ИГКС в фиксированной комбинации препаратов наращиваются до средних (4-я ступень терапии) и высоких (4-5 ступени терапии).

Альтернативным вариантом терапии астмы является использование на 1-й ступени лечения ингаляций низких доз ИГКС после каждого использования КДБА или КДБА/КДМА, на 2-й ступени – регулярный приём низких доз ИГКС. На основании результатов проведённого в 2024 году масштабного исследования выявлено, что наиболее распространённой терапией первой линии при астме была монотерапия КДБА, несмотря на рекомендации GINA-2014 о необходимости использования низких доз ИГКС в качестве базисной терапии уже при лёгкой форме астмы [7]. Комбинация ИГКС/ДДБА в регулярном режиме используется при персистирующей среднетяжёлой и тяжёлой БА на 3-4 ступенях терапии.

Рекомендовано придерживаться тактики назначения минимально эффективных доз ИГКС. Если не достигается должный контроль БА на терапии ИГКС/ДДБА и пациенту требуются более высокие дозы ИГКС, то базисная терапия должна быть расширена. Назначение низких доз пероральных ГКС в дополнение к базисной терапии возможно на ступени терапии 5 при недостаточном контроле за БА [2].

Каждый из вариантов ступенчатого лечения БА (предпочтительный и альтернативный) может быть дополнен другими методами лечения (аллергенспецифическая терапия, биологическая терапия), назначением антилейкотриеновых препаратов (АЛТП), ДДАХП (тиотропия бромид), теофиллина замедленного высвобождения. Выбор лекарственного препарата и метода лечения необходимо максимально индивидуализировать в зависимости от эндотипа и фенотипа БА, тяжести заболевания, уровня контроля, частоты обострений.

Таблица 1. Краткая характеристика некоторых заболеваний и состояний, сопровождающихся БОС (цит. по [2,4] с дополнениями и изменениями)

Заболевания и состояния	Основные дифференциальные признаки
Туберкулёз	Начало в любом возрасте; характерные рентгенологические признаки; микробиологическое подтверждение; эпидемиологические признаки (высокая распространённость туберкулёза в регионе)
Облитерирующий бронхиолит	Начало в молодом возрасте у некурящих; указание на системное заболевание соединительной ткани или острое воздействие вредных газов; компьютерная томография органов грудной клетки обнаруживает зоны пониженной плотности на выдохе
Сердечная недостаточность	Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, факторы сердечно-сосудистого риска; объективные признаки кардиогенного застоя в большом или малом кругах кровообращения при использовании диагностических методов визуализации; повышение уровня натрийуретических пептидов – BNP и NT-proBNP; спирометрия – преобладание рестрикции
Саркоидоз	Увеличение бронхопульмональных лимфоузлов; системные поражения (печени, околоушной железы, иридоциклит, увеит, неврит зрительного нерва, артриты, миалгия, узловатая эритема, миокардит, нефрокальциноз, нефролитиаз); отрицательные туберкулиновые пробы; рестриктивные и обструктивные нарушения вентиляции лёгких
Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс)	Клинические признаки: кашель сухой, битональный, «трубный», приступообразный, усиливается при физической нагрузке, на форсированном выдохе, приступы затруднённого дыхания, иногда обморок при приступах кашля, апноэ. На выдохе свистящий звук выслушивается на шее. Диагностика: спирометрия: зазубрина на кривой выдоха – грубая деформация кривой форсированной жизненной ёмкости лёгких с появлением дополнительных волн; бронхоскопия; рентгенограмма лёгких в боковой проекции с введением контрастного вещества в пищевод для выполнения кашлевого теста; динамическая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография для выявления сопутствующих заболеваний
Острый бронхит с бронхообструкцией	Сочетание интоксикационного и респираторно-катарального синдромов (ринит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, бронхит); кашель чаще непродуктивный; отсутствие физикальных признаков лёгочной инфильтрации; регрессия симптомов спонтанная или на фоне лечения; может быть дебютом астмы; гиперреактивность бронхов иногда сохраняется до 3-х месяцев
Бронхоэктазии	Большое количество гнойной мокроты; частые рецидивы бактериальной инфекции; грубые разнотембровые и разнокалиберные сухие хрипы; на рентгенограмме органов грудной клетки расширение бронхов, уплотнение их стенок
Ревматические заболевания	Поражение лёгких может быть первым проявлением заболеваний: кровохарканье, узелки в лёгких, объёмные образования, образование полостей, абсцессов, полисерозиты, интерстициальный пневмонит, васкулит, некротизирующий альвеолит, фиброзирующий альвеолит. Наличие внелёгочных проявлений заболевания. Иммунологические исследования: положительные антинуклеарные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, другие антитела против аутоантигенов. Биопсия поражённого органа выявляет характерные изменения
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Одышка и кашель после еды, в положении лёжа, изжога; визуализационные признаки недостаточности кардии, эффект от антисекреторной терапии
Лекарственные препараты, вызывающие обструкцию	Ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы, ацетаминофен, ранитидин, кокаин, дипиридамол, гидрокортизон, кромогликат, нитрофураны, сульфасалазин

Фенотипориентированная терапия БА

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). Согласно современной парадигме ступенчатой терапии проведение АСИТ показано всем пациентам при аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) БА, с установленной сенсibilизацией к бытовым аллергенам (домашняя пыль, клещ домашней пыли) [1,2]. АСИТ рекомендована на 1-4-й ступенях терапии, при контролируемой и частично-контролируемой БА, если ОФВ₁>70%. АСИТ обладает рядом преимуществ перед всеми остальными методами фармакологического воздействия при аллергической БА [22]. Отмечено, что раннее использование АСИТ позволяет модифицировать иммунный ответ и сформировать у пациента в долгосрочной перспективе Т-клеточную толерантность к аллергенам, уменьшить симптомы и предотвратить прогрессирование заболевания. Вопрос о назначении АСИТ необходимо рассматривать, как только установлен диагноз БА и определены причинно-значимые аллергены, не дожидаясь оценки результатов фармакотерапии. Иммунный ответ при АСИТ формируется сложной сетью клеток, тканей, медиаторов. Появление специфических Т- и В-регуляторных клеток сопровождается увеличением продукции иммунорегуляторных цитокинов – ИЛ-10, -35, трансформирующего фактора роста-бета, уменьшением числа Th2-клеток, снижением синтеза ИЛ-4 и ИЛ-5, гистамина, угнетением ответа врождённых лимфоидных клеток типа 2, синтезом IgA- и IgG4-антител, что в целом формирует раннюю (через 1-3 месяца АСИТ), а затем долгосрочную (на 2-3-м году лечения) толерантность к аллергену. Болезнь-модифицирующий эффект АСИТ сохраняется длительное время после окончания курса лечения. Наиболее часто используются высокодозовые подкожный и сублингвальный методы введения аллергенов. В качестве альтернативного парентерального метода АСИТ рассматривается внутрикожный метод, безопасность которого подтверждена многолетней реальной клинической практикой [23]. Особый интерес представляют исследования, демонстрирующие возможность достижения низкодозовой пероральной толерантности к аллергенам клеща домашней пыли при БА, при пищевой аллергии – к аллергенам арахиса, молока. Сообщается о безопасности низкодозовой АСИТ и высокой приверженности пациентов лечению в связи с удобством применения пероральных аллерговакцин [24–26].

Доказана эффективность неспецифических методов иммунотерапии – аутосеротерапии, аутосе-

рогистаминотерапии у пациентов с аллергической и смешанной БА, БА с сопутствующей пыльцевой, лекарственной, пищевой аллергией [27].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов (монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст) селективно блокируют связывание лейкотриенов С₄, Д₄, Е₄ с соответствующими рецепторами, оказывая противовоспалительное действие, уменьшая отёк, секрецию слизи, бронхоспазм.

В Республике Беларусь зарегистрирован один из АЛТП – монтелукаст (Монтелукаст натрия, Монтелукаст АМ, Республика Беларусь), и Синглон (Гедеон Рихтер, Польша)). Синглон является наиболее изученным лекарственным препаратом, используемым в течение многих лет в реальной клинической практике. Синглон имеет подтверждённую эффективность при многих фенотипах БА и высокий профиль безопасности. Удобная таблетированная форма препарата увеличивает приверженность к лечению, особенно при стероидофобии или возникновении затруднений использования ингалятора. Важно, что хорошая переносимость и безопасный профиль Синглona сохраняются на протяжении его длительного (свыше 12 месяцев) применения без развития тахифилаксии.

Наиболее целесообразен приём монтелукаста при следующих фенотипах БА: астме в сочетании с другими аллергическими заболеваниями – аллергическим ринитом, полипозом носа, атопическим дерматитом, крапивницей; аспириновой астме; астме с ожирением; астме у курящих; астме физического усилия; астме с ночным обструктивным апноэ; вирусиндуцированной астме. В основе патологии этих фенотипов астмы – активация цистеинил-лейкотриеновых рецепторов первого типа, расположенных на тучных клетках, базофилах, эозинофилах, нейтрофилах, макрофагах, лимфоцитах, бронхиальных фибробластах и клетках эндотелия, гладкомышечных волокнах. Связываясь с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами первого типа в лёгких и бронхиальном дереве, монтелукаст блокирует действие цистеиниловых лейкотриенов, уменьшая тем самым эозинофильное и нейтрофильное воспаление, гиперреактивность бронхов (преимущественно дистальных), предотвращают ремоделирование дыхательных путей.

В республиканских и международных руководствах по БА назначение монтелукаста рассматривается на всех ступенях терапии БА: при лёгкой БА монтелукаст может применяться в качестве монотерапии как альтернатива низким

дозам ИГКС, тогда как при утяжелении течения БА используется в качестве дополнительного препарата базисной терапии совместно с ИГКС, что позволяет избежать назначения более высоких доз ИГКС и улучшить контроль астмы.

Европейское Респираторное Общество рекомендует краткосрочное (в течение 2-4 недель) назначение АЛТП пациентам с рецидивирующей бронхиальной обструкцией, вызванной респираторной вирусной инфекцией, что может предупредить риск развития БА [28].

Теofilлин замедленного высвобождения.

При средней степени тяжести БА (3-я ступень) и тяжёлой БА (4-я ступень) к двойной терапии ИГКС/ДДБА может быть добавлен ингибитор фосфодиэстераз – теofilлин замедленного высвобождения. Кроме бронхолитического действия теofilлин оказывает противовоспалительные эффекты – уменьшает синтез провоспалительных цитокинов за счёт увеличения активности деацетилазы гистонов альвеолярных макрофагов, подавляет активность Th2. Теofilлин уменьшает лёгочную гипертензию, усиливает диурез, стимулирует центральную нервную систему, усиливает работу дыхательной мускулатуры за счёт блокады действия аденозина и непрямого стимулирующего действия на дыхательный центр, стимулирует цилиарный эпителий и мукоцилиарный клиренс. Его назначение предпочтительно при стероидрезистентной астме, астме физического усилия, сочетании БА с ХОБЛ. Индивидуальный подбор начальной дозы следует проводить с учётом факторов, влияющих на скорость его выведения. Период полувыведения теofilлина замедляется при лихорадке, сердечной недостаточности, заболеваниях печени, гипотиреозе, приёме некоторых лекарственных препаратов (макролиды, фторхинолоны, кетоконазол, антагонисты кальция, оральные контрацептивы), у пациентов пожилого возраста; и, напротив, ускоряется у курящих пациентов, при тиреотоксикозе, муковисцидозе, приёме карбамазепина, фенитоина, рифампицина, алкоголя. По возможности рекомендовано использовать низкие дозы. Максимальная доза, которую можно применять без контроля концентрации теofilлина в плазме крови – от 13 мг/кг/сут до дозы 900 мг/сут.

Тиотропия бромид. На 4-й и 5-й ступенях терапии (тяжёлая БА) у пациентов, не достигших контроля, возможно использование ДДАХП (тиотропия бромид, аклидиниума бромид, умеклидиниума бромид, гликопиррониума бромид) в дополнение к ИГКС/ДДБА.

Наиболее изученный препарат при БА и ХОБЛ – тиотропия бромид. Длительное ингибирование препаратом M1- и M3-холинорецепторов в бронхах приводит к выраженному расслаблению гладкой мускулатуры и подавлению продукции мокроты. Тиотропия бромид уменьшает ремоделирование бронхов и нейтрофильное воспаление. Предпочтительно его назначение при БА с эндотипом нейтрофильного воспаления, пациентам с персистирующей бронхиальной обструкцией, при БА у пожилых, курящих, а также при сочетании БА с ХОБЛ.

Биологические препараты. За последнее десятилетие разработаны новые дополнительные методы иммунотерапии с применением биопрепаратов, действующих на различные эффекторные молекулы Th2-воспалительного каскада. Таргетная терапия биологическими препаратами анти-IgE (омализумаб), анти-ИЛ-5 (меполизумаб, бенрализумаб, реслизумаб), анти-ИЛ-4 (дупилумаб), блокатором лимфопоэтина (тезепелумаб) показана на ступени 5 терапии при БА с эозинофильным эндотипом, рефрактерной, тяжёлой БА. В Республике Беларусь зарегистрирован омализумаб, назначение которого рекомендуется при уровне общего IgE в крови 30-1500 МЕ/мл.

Макролиды. На ступени 5 при плохо контролируемой БА к стандартной противоастматической терапии может быть добавлен азитромицин. Азитромицин оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. По результатам метаанализа трёх рандомизированных клинических исследований было продемонстрировано, что длительная (от 3-х до 12 месяцев) поддерживающая терапия азитромицином снижает частоту обострений БА, как эозинофильной, так и неэозинофильной, а также тяжёлой [29]. Авторы предположили, что поддерживающая терапия азитромицином может рассматриваться как альтернатива моноклональным антителам при недоступности последних. В недавно проведённом исследовании оценивалась эффективность макролидных антибиотиков для достижения ремиссии у пациентов с персистирующей неконтролируемой астмой. Применение азитромицина в течение 12 месяцев улучшило контроль над астмой и уменьшило частоту обострений, значительно большая доля пациентов, принимавших азитромицин, достигла клинической ремиссии – 50,6% против 38,9% пациентов группы плацебо [30].

Дезэскалация терапии при БА

Лечение астмы должно проводиться с регулярной, не реже, чем каждые три месяца, переоценкой

эффективности путём клинико-anamнестического обследования, с использованием АСТ-теста (контроля астмы Asthma Control Test), валидированного опросника по контролю над астмой ACQ (Asthma Control. Questionnaire), показателей ФВД. Деэскалация терапии при БА возможна, если астма хорошо контролируется на протяжении 2-3 месяцев. Следует добиваться хорошего контроля астмы при помощи наименее интенсивной терапии, которая возможна у данного пациента.

Поддерживающая терапия при ХОБЛ

Цель лечения ХОБЛ – уменьшение симптомов заболевания, снижение рисков неблагоприятных исходов. Основой поддерживающей терапии ХОБЛ являются бронхолитики длительного действия – ДДАХП и ДДБА. Монотерапия ДДАХП или ДДБА рекомендуется пациентам, соответствующим критериям группы А. В рекомендациях GOLD нет указаний на предпочтительный выбор ДДАХ или ДДБА в качестве препарата для монотерапии при редких обострениях и невыраженных симптомах. Фиксированные или свободные комбинации ДДАХП/ДДБА назначаются при более тяжёлом течении, повторяющихся обострениях – в группах В и Е [31].

ДДАХП в виде монотерапии или в составе комбинаций являются средством выбора для большинства пациентов с ХОБЛ, поскольку они влияют на парасимпатический тонус, который является обратимым компонентом бронхиальной обструкции. Кроме того, ДДАХП обладают противовоспалительной активностью, которая реализуется за счёт уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов и стимуляции апоптоза клеток воспаления [32].

В группе ДДАХП тиотропия бромид обладает наибольшей доказательной базой. В нескольких многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что применение тиотропия бромида замедляло скорость снижения ОФВ1 и ФЖЕЛ, улучшало качество жизни пациентов, приводило к снижению смертности преимущественно от сердечно-сосудистых и респираторных причин [33,34]. Представлены доказательства улучшения функции лёгких и качества жизни, связанного со здоровьем, и замедления прогрессирования ХОБЛ у пациентов, у которых тиотропий был начат в качестве первого поддерживающего лекарственного препарата [35].

Эскалация поддерживающей терапии: показания для назначения ИГКС при ХОБЛ

При недостаточной эффективности комбинации ДДАХП/ДДБА перед сменой терапии ре-

комендуется оценить наличие персистирующей одышки и обострения [36].

Отнесение пациента к одной из клинических групп (А, В, Е) позволяет точно определить объём медикаментозной терапии. Если у пациентов на фоне терапии ДДАХ/ДДБА сохраняется персистирующая одышка, то в первую очередь следует проверить технику ингаляции, приверженность пациента лечению, рассмотреть другие причины одышки (например, сердечно-сосудистые заболевания, обструктивное апноэ сна, дыхательная недостаточность, ожирение), возможности дополнительного немедикаментозного лечения, смену типа ингалятора. В группе пациентов с персистирующей одышкой ИГКС часто используются чрезмерно, тогда как их назначение не рекомендуется при уровне эозинофилов меньше 100 клеток в 1 мкл [3].

Руководства по лечению рекомендуют добавлять ИГКС к терапии длительнодействующими бронхолитиками только определённой группе пациентов – с обострениями ХОБЛ в анамнезе и высоким уровнем эозинофилов в крови, а также пациентам с сопутствующей БА. Следовательно, для выбора адекватной терапии необходимо оценить частоту и тяжесть обострений за последние 12 месяцев, и фенотип ХОБЛ.

Согласно Глобальной стратегии GOLD под обострением ХОБЛ понимают событие, характеризующееся усилением одышки и/или кашлем с мокротой, ухудшающееся в течение менее 14 дней [3]. Тяжесть обострения в настоящее время определяется не объёмом терапии, а изменениями показателей частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, степенью насыщения артериальной крови кислородом, С-реактивным белком, уровнем гипоксемии и гиперкапнии, наличием ацидоза. Обострения ХОБЛ могут необратимо снижать функцию лёгких и ускорять прогрессирование заболевания. Частые обострения уменьшают продолжительность жизни пациентов, увеличивают риск летальных исходов. Риск госпитализации увеличивается при одном среднетяжёлом обострении на 21%, а частые среднетяжёлые обострения или даже всего одно тяжёлое повышают риск летального исхода [37]. Более частые обострения, в том числе требующие госпитализации, чаще наблюдаются у пациентов с Т2-воспалением, ведущая роль в котором принадлежит эозинофилам. При эозинофильном воспалении быстрее развивается ремоделирование дыхательных путей, осложнения ХОБЛ.

Показано, что у пациентов с эозинофильным воспалением ответ на лечение ИГКС выше, чем

у пациентов без признаков такого воспаления. Использование ИГКС при T2-воспалении предотвращает будущие обострения и приводит к снижению риска смертности [38]. Уровень эозинофилов периферической крови ≥ 300 клеток/мкл считается маркером высокой эффективности ИГКС [3]. Отчёт GOLD-2025 и клинический протокол Республики Беларусь рекомендуют начать лечение ИГКС пациентам с частыми обострениями или одним и более тяжёлым обострением в год и эозинофилией периферической крови ≥ 300 клеток/мкл в дополнение к поддерживающей монотерапии длительнодействующим бронхолитиком или двойной терапии ДДАХП/ДДБА. При наличии показаний к назначению ИГКС рекомендуется отдавать предпочтение фиксированным тройным комбинациям, что способствует приверженности лечению.

В качестве порогового уровня эозинофилии крови для тройной терапии (ИГКС/ДДАХП/ДДБА) можно использовать и более низкий показатель, а именно ≥ 100 клеток/мкл, если у пациентов продолжают обострения, несмотря на лечение ДДАХП/ДДБА.

Важно отметить, что наличие сопутствующей БА требует обязательного назначения ИГКС.

ИГКС неэффективны у пациентов с низким уровнем эозинофилов в крови (т.е. с нейтрофильным фенотипом), у которых наблюдаются обострения. Как правило, обострения ХОБЛ у таких пациентов связаны с бактериальной инфекцией, наличием бронхоэктазов, и требуют назначения антибактериальной терапии.

Поскольку длительное применение ИГКС может быть связано с повышенным риском побочных эффектов, важно избегать чрезмерного использования ИГКС.

Дополнительная фенотип-ориентированная терапия при ХОБЛ

Терапия ХОБЛ, учитывающая фенотип заболевания, включает назначение пролонгированных метилксантинов, ингибиторов фосфодиэстеразы 4 типа, макролидов, муколитиков [4], АЛТП, биологических препаратов.

Метилксантины. Теофиллин может оказывать слабое бронходилатирующее действие, уменьшать нейтрофильное и эозинофильное воспаление дыхательных путей, модулировать функции лимфоцитов. Назначение теофиллина наиболее показано курящим пациентам с ХОБЛ, у которых окислительный стресс приводит к нарушению функции гистондеацетилазы 2 с последующей экспрессией провоспалительных генов

и резистентностью к кортикостероидам, а также при сопутствующей БА. Однако соотношение польза/риск при приёме теофиллина неблагоприятно по сравнению с ингаляционной терапией длительнодействующими бронхолитиками.

Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа представлены в настоящее время препаратом рофлумиласт. Ингибирование фосфодиэстеразы 4 типа повышает клеточный уровень цАМФ, что приводит к снижению провоспалительных медиаторов и рецепторов на нейтрофилах, эозинофилах, макрофагах и Т-лимфоцитах. Рофлумираст рекомендован при ХОБЛ тяжёлого и очень тяжёлого течения, у пациентов с частыми обострениями и низким количеством эозинофилов на фоне терапии длительнодействующими бронхолитиками [18].

Макролиды. При ХОБЛ азитромицин в режиме длительного приёма может быть рекомендован пациентам с повторными частыми бактериальными обострениями, при бронхоэктазах, ХОБЛ с преимущественно нейтрофильным типом воспаления, курящим пациентам или с длительным стажем курения, пожилым пациентам с ХОБЛ [4,18]. Следует помнить о возможности развития бактериальной резистентности к азитромицину.

Муколитики. Показаны при бронхитическом фенотипе ХОБЛ, частых обострениях ХОБЛ, хронической гиперпродукции слизи. Результаты метаанализа исследований подтвердили снижение частоты обострений ХОБЛ при приёме карбоцистеина, N-ацетилцистеина, эрдостеина и амброксола [39].

Антилейкотриеновые препараты. В настоящее время исследований, оценивающих возможность применения АЛТП при ХОБЛ, недостаточно. В нескольких исследованиях было продемонстрировано уменьшение симптомов ХОБЛ (одышка, выделение мокроты) и улучшение функции лёгких при применении монтелукаста [40]. Применение монтелукаста может быть наиболее целесообразным при эозинофильном фенотипе ХОБЛ, у курящих пациентов, в индуцированной мокроте которых уровень цистеиниловых лейкотриенов более высокий, а также пациентам с сопутствующим аллергическим заболеванием.

Биологические препараты. В настоящее время моноклональные антитела, направленные против ИЛ-4 и ИЛ-13 или их рецепторов, проходят апробацию при T2-эндотипе ХОБЛ и сочетании ХОБЛ и БА. У пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ и количеством эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл рассматривается возможность

добавления дупилумаба [17,41]. Дупилумаб – моноклональное антитело, блокирующее рецепторы ИЛ-4 и ИЛ-13, которые имеют важное значение в формировании Т2-воспаления у пациентов с БА и ХОБЛ. Интересны результаты многоцентровых рандомизированных исследований эффективности дупилумаба у пациентов с эозинофильным эндотипом ХОБЛ, получающих ИГКС/ДДАХП/ДДБА. Добавление к стандартной терапии дупилумаба было ассоциировано со снижением частоты и тяжести обострений, улучшением лёгочной функции и качества жизни в сравнении с плацебо [42,43].

Деэскалация терапии при ХОБЛ

Эффективность лечения оценивают через 3-6-12 месяцев непрерывной терапии. Важен контроль состояния пациента, анамнез обострений, уровень эозинофилии крови, выявление нежелательных реакций на лекарственные препараты.

Для достижения и поддержания контроля ХОБЛ базисная терапия может уменьшаться в объёме только за счёт отмены ИГКС. Отменяются ИГКС при отсутствии обострений ХОБЛ в течение предшествующего года и снижении эозинофилов крови менее 300 клеток в 1 мкл. Не рекомендуется отмена ИГКС пациентам с эозинофилией крови ≥ 300 кл/мкл вне зависимости от анамнеза обострений [44].

ИГКС, назначенные в дополнение к ДДАХ/ДДБА пациентам с выраженными симптомами (без анамнеза обострений в течение 12 месяцев), существенно снижающими его качество жизни, могут быть отменены через 3 месяца при отсутствии эффекта. Но если симптомы ХОБЛ уменьшились, тройная терапия продляется до 12 месяцев с последующей повторной оценкой результата лечения.

При уровне эозинофилов < 100 кл/мкл и повторяющихся инфекционных обострениях в течение предшествующего года ИГКС отменяются. Таким пациентам рекомендуется фенотипориентированная дополнительная терапия.

При ХОБЛ в сочетании с БА отмена ИГКС не производится.

Результаты проведённых в последние годы рандомизированных клинических исследований и метаанализов демонстрируют, что у пациентов с ХОБЛ и риском обострений польза от применения ИГКС превышает возможные риски [45]. Однако при возникновении нежелательных реакций (повторные пневмонии, микозы слизистых оболочек и другие осложнения терапии) ИГКС отменяются [3].

Лечение сочетания БА с ХОБЛ

Симптоматическая терапия при сочетании БА и ХОБЛ проводится КДБА или КДАМ и их комбинациями. Для базисной поддерживающей терапии используются ДДБА, ДДАХ и ИГКС.

При фенотипе АСО, опосредованном воспалением Т2-го типа, терапия дополняется лекарственными препаратами, обычно используемыми при БА – АЛТП, биологическими препаратами – анти-IgE, анти-ИЛ-5, анти-ИЛ-4 и анти-ИЛ-13, блокаторами лимфопоэтина, возможно проведение АСИТ.

Пациенты с фенотипом АСО, опосредованном не-Т2 воспалением, получают терапию, обычно используемую при фенотипе ХОБЛ с частыми обострениями. При недостаточной эффективности тройной терапии (ИГКС/ДДБА/ДДАХ) используют расширенные методы лечения, включающие макролиды, ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа (рофлумиласт), теофиллин, муколитики.

Заключение

БА и ХОБЛ являются широко распространёнными заболеваниями с высоким риском осложнений. Успех лечения хронических респираторных заболеваний зависит от правильного диагноза и знания современных подходов к медикаментозной терапии. Раннее выявление БА и ХОБЛ, основанное на тщательном анализе анамнеза заболевания и симптомов, использовании возможностей современных инструментальных, лучевых, лабораторных методов диагностики, способно существенно повлиять на течение и исход патологического процесса. К сожалению, в настоящее время уровень диагностики БА и ХОБЛ нельзя признать удовлетворительным.

Основой лечения БА и ХОБЛ в реальных клинических условиях остаётся пошаговый подход. При БА предпочтительным лекарственным препаратом являются фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА в режиме по требованию и MART, альтернативный выбор – ИГКС и КДБА при лёгком течении, по мере утяжеления – ИГКС и ДДБА. Рекомендовано использование ИГКС в минимально эффективной для контроля симптомов дозе. При ХОБЛ рекомендован регулярный приём ДДМА, ДДБА.

Поскольку БА и ХОБЛ являются гетерогенными заболеваниями и проявляются множеством фенотипов, молекулярной основой которых являются разные эндотипы, персонализированный подбор терапии приходит на смену унифицированным схемам лечения. Тактика лечения Т2-воспаления (эозинофильного) и не-Т2-воспаления (преимущественно нейтрофиль-

ного) имеет свои особенности. При Т2-астме применяют АЛТП, АСИТ, аутосеротерапию, биологические препараты, при не Т2-астме – АЛТП, ДДАХП, теofilлин. При индивидуальном подборе терапии необходимо учитывать клинические фенотипы БА, а также коморбидность, особенно у пациентов пожилого возраста.

У пациентов с эозинофильным фенотипом ХОБЛ и частыми обострениями рекомендуется добавление ИГКС к ДДАХП/ДДБА, таргетная терапия дупилумабом. При нейтрофильном эндотипе ХОБЛ терапия длительнодействующими бронхолитиками может быть дополнена макролидами, рофлумиластом, теofilлином замедленного высвобождения. В настоящее время необходим консенсус относительно наилучшего определения биомаркеров эндотипов и фенотипов БА и ХОБЛ, доступных в реальной клинической практике, и выбора терапии для каждого из них.

Современная стратегия лечения БА и ХОБЛ определяет алгоритм отмены терапии, который помогает избежать обострений заболеваний. При БА отмена базисной терапии возможна, если

астма хорошо контролируется на протяжении 2-3 месяцев. Следует добиваться хорошего контроля астмы при помощи наименее интенсивной терапии, которая возможна у данного пациента.

При ХОБЛ снижение интенсивности терапии возможно только для ИГКС на фоне отсутствия обострений ХОБЛ в течение предшествующего года и при снижении уровня эозинофилов крови менее 300 клеток в мкл.

Главным условием достижения оптимального контроля БА и ХОБЛ является раннее выявление и дифференциальная диагностика заболеваний, применение адекватной фармакотерапии. Осведомлённость врачей первичного звена в отношении диагностики и особенно первичной фармакологической терапии впервые выявленных пациентов с бронхообструктивным синдромом, в том числе с БА и ХОБЛ, чрезвычайно велика. Внедрение персонализированного подхода к терапии этих заболеваний на этапе оказания первичной помощи, оценка и мониторинг эффективности лечения способны обеспечить совершенствование клинической практики.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), 2025. Available from: www.ginasthma.org. Accessed: 11.05.2025.
2. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с бронхиальной астмой», утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 30.04.2024 № 84.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2025. Available at: <http://www.goldcopd.org>. Accessed: 11.11.2025.
4. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической обструктивной болезнью лёгких», утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 13.03.2025 № 31.
5. Diab N., Gershon A.S., Sin D.D., et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1130–1139. doi:10.1164/rccm.201804-0621CI. doi: 10.1164/rccm.201804-0621CI.
6. Aaron S.D., Boulet L.P., Reddel H.K., et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1012–20. doi:10.1164/rccm.201804-0682CI. doi:10.1164/rccm.201804-0682CI.
7. Markus A.F., Rijnbeek P.R., Kors J.A., et al. Real-world treatment trajectories of adults with newly diagnosed asthma or COPD. *BMJ Open Respir Res*. 2024 Feb 27;11(1):e002127. doi: 10.1136/bmjresp-2023-002127.
8. Лещенко И.В., Визель А.А., Зайцев А.А., и др. Резолюция Совета экспертов по актуальным вопросам ранней диагностики и терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких врачами первичного звена. Место тиотропия бромидом в базисной терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2025;9(8):486–494. doi: 10.32364/2587-6821-2025-9-8-9.
9. Архипов В.В., Авдеев С.Н., Трофимов В.И., и др. Особенности течения хронической обструктивной болезни лёгких и ее терапии в Российской Федерации: результаты кросс-секционной оценки в рамках наблюдательного исследования CORS AIR. *Пульмонология*. 2024;34(5):676–687. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-676-687.
10. Beasley R., Hughes R., Agusti A., et al. Prevalence, Diagnostic Utility and Associated Characteristics of Bronchodilator Responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Feb 15;209(4):390–401. doi: 10.1164/rccm.202308-1436OC.
11. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5):716–725. doi:10.1038/nm.2678.
12. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2019;56:219–233. doi:10.1007/s12016-018-8712-1.
13. Ищенко О.В., Сукало А.В., Юпатова Т.Г. Иммунопатология хронической обструктивной болезни лёгких. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2018;4:43–49. doi:10.14427/jipai.2018.4.43.
14. Oishi K., Hirano T., Chikumoto A., et al. Biomarker-Based Detection of Type-2 Inflammation in COPD Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020;9(8):2670. doi:10.3390/jcm9082670.
15. Fouka E., Papaioannou A.I., Hillas G., et al. Asthma-COPD Overlap Syndrome: Recent Insights and Unanswered Questions. *Pers Med*. 2022 Apr 28;12(5):708. doi:10.3390/jpm12050708.
16. Soler-Cataluña J.J., Novella L., Soler C., et al. Clinical Characteristics and Risk of Exacerbations Associated With Different Diagnostic Criteria of Asthma-COPD Overlap. *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.)* 2020;56:282–290. doi: 10.1016/j.arbr.2020.03.003.
17. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия). *Респираторная медицина*. 2025;1(2):5–16. doi:10.17116/respmed202510215.

18. GINA Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May, 2023. Available at: www.ginasthma.org.
19. Выхристенко Л.Р. Сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ: вопросы диагностики и терапии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2023;3:10-24. doi:10.14427/jipai.2023.3.10.
20. Hartley R.A., Barker L.D., Chris Newby C., et al. Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A single-center study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137:1413-1422. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.001.
21. Calzetta L., Matera M.G., Rogliani P., et al. The role of triple therapy in the management of COPD. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2020;13(8): 865-874. doi:10.1080/17512433.2020.1787830.
22. Lee S.P., Shin Y.S., Kang S.Y., et al. Recent Advances in Allergen-Specific Immunotherapy in Humans: A Systematic Review. *Immune Netw.* 2022;22(1):e12. doi:10.4110/in.2022.22.e12.
23. Выхристенко Л.Р. Внутривенная аллергенспецифическая иммунотерапия при атопической бронхиальной астме. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014;3:21-28. doi:10.14427/jipai.2014.3.21.
24. Pinheiro-Rosa N., Torres L., Oliveira M., et al. Oral tolerance as antigen-specific immunotherapy *Immunother Adv.* 2021;1(1):1-21. doi:10.1093/immadv/ltab017.
25. Сидоренко Е.В. Выхристенко Л.Р. Сравнительная оценка низкодозовой и высокодозовой аллерген-специфической иммунотерапии в реальной клинической практике. *Рецепт.* 2022;25(6):755-764. doi:10.34883/PI.2022.25.6.014.
26. Сидоренко Е.В. Определение прогностической длительности ремиссии бронхиальной астмы после аллергенспецифической иммунотерапии. *Вестник ВГМУ.* 2023;22(3):79-85. doi:10.22263/2312-4156.2023.3.79.
27. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Величинская О.Г., и др. Внутривенная аутоэритрогистаминотерапия – высокоэффективный способ лечения аллергических заболеваний, снижающий уровень Ig E-антител. *Аллергология и иммунология.* 2017;18(1):25-28.
28. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(1):196-209. doi:10.1016/j.chest.2017.10.016.
29. Hiles S.A., McDonald V.M., Guilhermino M., et al. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *The European Respiratory Journal.* 2019. doi:10.1183/13993003.01381-2019.
30. Thomas D., McDonald V.M., Stevens S., et al. Effect of Azithromycin on asthma remission in adults with persistent uncontrolled asthma. *Chest.* 2024 Aug;166(2):262-270. doi:10.1016/j.chest.2024.02.048.
31. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р., и др. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ — смена парадигмы. *Терапевтический архив.* 2024;96(3):292-297. doi:10.26442/00403660.2024.03.202646.
32. Calzetta L., Coppola A., Ritondo B.L., et al. The impact of muscarinic receptor antagonists on airway inflammation: a systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021;16:257-279. doi:10.2147/ COPD.S285867.
33. Decramer M., Celli B., Kesten S., et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9696):1171-1178. doi:10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
34. Celli B., Decramer M., Kesten S., et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):948-955. doi:10.1164/rccm.200906-0876OC].
35. Troosters T., Celli B., Lystig T., et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J.* 2010;36(1):65-73. doi:10.1183/09031936.00127809].
36. Miravittles M., Matsunaga K., Dreher M.M. Stepwise management of COPD: What is next after bronchodilation? Stepwise management of COPD: What is next after bronchodilation? *Ther Adv Respir Dis.* 2023;Jan-Dec;17:17534666231208630. doi:10.1177/17534666231208630.
37. Rothnie K.J., Müllerová H., Smeeth L., et al. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):464-471. doi:10.1164/rccm.201710-2029OC.
38. Cazzola M., Ora J., Calzetta L., et al. Advances in inhaled corticosteroids for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: what is their value today? *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23(8):917-927. doi:10.1080/14656566.2022.2076592.
39. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., et al. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017;14:552-563. doi:10.1080/15412555.2017.1347918.
40. Ли Дж.Х., Ким Х.Дж., Ким Й.Х. Эффективность антилейкотриеновых препаратов у пациентов с ХОБЛ: системный обзор и метаанализ. *Lung.* 2015;193:477-486. doi:10.1007/s00408-015-9743-5.
41. Трушенко Н.В., Лавгинова Б.Б., Белкина О.С., и др. Таргетная терапия как новая перспектива в лечении ХОБЛ. *Медицинский Совет.* 2024;20:10-16. doi:10.21518/ms2024-519.
42. Bhatt S.P., Rabe K.F., Hanania N.A., et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med.* 2023;389(3):205-214. doi:10.1056/NEJMoa2303951.
43. Bhatt S.P., Rabe K.F., Hanania N.A., et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med.* 2024;390(24):2274-2283. doi:10.1056/NEJMoa2401304.
44. Chalmers J.D., Laska I.F., Franssen F.M., et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020;55(6):2000351. doi:10.1183/13993003.00351-2020.
45. European Medicines Agency. Inhaled corticosteroids (ICS) containing medical products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Assessment report EMA/330021/2016. London, UK: European Medicines Agency; 2016. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/inhaled-corticosteroids-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf. Assecced: 05.08.2025.

Сведения об авторе

Выхристенко Людмила Ростиславна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики Витебского государственного медицинского университета. 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. E-mail: ludros@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6149-6973.

Поступила 08.08.2025.