

Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: вопросы диагностики и терапии

Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

Concomitant bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: issues of diagnosis and therapy

L.R. Vykhrystsenka

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – различные заболевания, имеющие уникальные патофизиологические механизмы и характерные клинические симптомы, при этом обструкция дыхательных путей характерна для обоих заболеваний. Сочетание астмы и ХОБЛ (Asthma-COPD Overlap, ACO) не является отдельным заболеванием, а представляет собой несколько перекрывающихся в разной степени фенотипов и эндотипов БА и ХОБЛ. Распространённость ACO, по данным популяционных исследований, составляет от 0,9% до 11,1% в популяции, 11,1-61,0% у пациентов с астмой и 4,6-66% у пациентов с ХОБЛ. Диагностика ACO представляет определённые сложности для практикующего врача вследствие отсутствия общепринятого определения и специфических биомаркеров, наличия широкого спектра фенотипов. В статье рассмотрены современные представления о фенотипах, эндотипах, биомаркерах ACO, представлен обзор методов лечения, подходы к стратификации пациентов для выбора оптимальной терапии.

Ключевые слова

Сочетание астмы и ХОБЛ, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких, фенотип, биомаркеры, лечение.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) являются распространёнными хроническими респираторными заболеваниями, поражающими примерно 1 из 12 человек. Астмой страдают около 300 млн человек, распространённость варьирует от 5% до 17%, ХОБЛ страдают около

Summary

Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are conditions with unique pathophysiological mechanisms and clinical symptoms, airway obstruction being a shared characteristic of both. Concomitant asthma and COPD (Asthma-COPD Overlap, ACO) is not a separate disease, but represents several variously overlapping phenotypes and endotypes of asthma and COPD. The prevalence of ACO according to population studies ranges from 0.9% to 11.1%, 11.1-61.0% in patients with asthma and 4.6-66% in patients with COPD. The diagnosis of ACO presents difficulties for clinical practitioners due to a lack of universal definition and specific biomarkers of the condition, as well as a wide spectrum of phenotypes. The article considers modern concepts of phenotypes, endotypes, ACO biomarkers, an overview of ACO, patient stratification approaches for choice of optimal therapy.

Keywords

Asthma-COPD Overlap, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, biomarkers, treatment.

384 млн человек, распространённость заболевания составляет 2-12% [1,2]. Оба заболевания являются социально-значимыми, лечение пациентов с БА и ХОБЛ требует высоких медицинских расходов.

БА и ХОБЛ – различные нозологические единицы с уникальными патофизиологическими

механизмами и характерными клиническими особенностями. Согласно определению, приведённому в рекомендациях GINA-2023 (GINA – от англ. Global Initiative for Asthma), БА представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Симптомы БА варьируют по времени и интенсивности, а обструкция дыхательных путей переменна. В документе GOLD-2023 (GOLD – от англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) ХОБЛ определяется как заболевание, при котором респираторные симптомы сочетаются со стойкой, часто прогрессирующей обструкцией дыхательных путей.

Сочетание астмы и ХОБЛ (Asthma-COPD Overlap, ACO), являясь континуумом заболеваний дыхательных путей, представляет собой гетерогенное состояние, описывающее пациентов со стойким ограничением скорости воздушного потока, воспалительными и клиническими признаками как астмы, так и ХОБЛ.

Распространённость АСО, полученная в популяционных исследованиях, колеблется от 0,9% до 11,1%, среди пациентов с астмой – у 11,1-61,0%, среди пациентов с ХОБЛ – в 4,6-66% [3]. АСО наблюдается чаще у женщин, у пациентов с более высоким индексом массы тела, более низким уровнем образования и социально-экономического положения, чем у пациентов с ХОБЛ [4].

Сочетание 2-х заболеваний приводит к худшим исходам, чем БА или ХОБЛ, вследствие более низкого качества жизни пациентов, быстрых темпов снижения функции внешнего дыхания, большей симптоматики заболеваний, возросшему числу обострений, в том числе требующих госпитализаций, более высокому риску пневмонии, риску респираторной смертности и смертности от всех причин [4,5,6]. Наличие сочетания БА и ХОБЛ у одного пациента демонстрирует множественные клинические варианты течения, что затрудняет их дифференциацию и определяет необходимость дальнейшего изучения для улучшения результатов лечения.

Целью статьи является обобщение достижений в изучении механизмов развития воспаления дыхательных путей (эндотипов) и клинических фенотипов сочетания БА и ХОБЛ, в определении диагностических маркеров и разработке таргетной фармакологической терапии на основании обзора опубликованных исследований.

История вопроса

Начиная с 1961 года, сообщается о сосуществовании биологических, физиологических и клинических характеристик астмы и ХОБЛ, предлагаются рекомендации по ведению таких пациентов. В 2015 г. GINA и GOLD опубликован совместный документ о «перекрывающемся синдроме астмы и ХОБЛ (Asthma-COPD Overlap Syndrome, ACOS)» [6], однако уже в обновлённых рекомендациях GOLD-2020 произведено удаление слова «синдром» из термина ACOS и превращение его в «сочетание» – «Asthma-COPD Overlap, ACO», что является более предпочтительным, поскольку нет единой нозологической единицы, единого заболевания или синдрома.

В настоящее время GOLD и GINA подтверждают, что БА и ХОБЛ, являясь разными заболеваниями, имеют перекрывающиеся характеристики, например, эозинофилию и/или степень обратимости бронхиальной обструкции, и могут сосуществовать у одного пациента. При таком сочетании рекомендовано лечение, в целом соответствующее лечению астмы, но для некоторых пациентов могут потребоваться специфические методы лечения ХОБЛ. В рекомендациях GINA-2023 ведению пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ посвящена отдельная глава [1].

Определение АСО

В течение последних десятилетий были предложены различные определения и диагностические критерии АСО. Тем не менее, в настоящее время не существует общепринятого определения АСО. В публикациях последних лет выделены основные критерии АСО [1,4,6,7]:

- не полностью обратимое ограничение скорости воздушного потока (соотношение объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁)/форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) после применения бронходилататора <70%);
- астма в анамнезе, диагностированная в возрасте до 40 лет;
- стойкие симптомы, которые варьируют и прогрессируют с течением времени;
- стаж курения ≥10 лет или значительное воздействие других вредных частиц/газов;
- высокий уровень эозинофилов в мокроте (>3%) и/или в периферической крови (≥300 клеток/мл);
- уровень оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе ≥45-50 млрд. долей;
- атопия в анамнезе или высокий уровень в сыворотке крови общего иммуноглобулина (Ig) E и/или IgE-антител;

- положительный тест с метахолином;
- значительный ответ на бронходилатацию (прирост ОФВ₁ более 15% или 400 мл), или обратимость ОФВ₁ ≥ 200 мл и 12% от исходного уровня при ≥ 2 посещениях).

Считается, что наиболее значимыми для АСО являются наличие не полностью обратимого ограничения скорости воздушного потока, стаж курения ≥ 10 лет или значительное воздействие других вредных частиц/газов, эозинофилия мокроты и/или крови.

В проекте клинических рекомендаций «Хроническая обструктивная болезнь лёгких», подготовленном Российским респираторным обществом в 2023, выделены следующие признаки сочетания ХОБЛ с БА: возраст более 35 лет, с длительным анамнезом одной из болезней; чаще ХОБЛ присоединяется к БА, чем наоборот; сочетание ХОБЛ с БА связано с длительным воздействием факторов риска ХОБЛ (курение, профессиональные или бытовые вредности); при длительном наблюдении за больными отмечается прогрессирование дыхательной недостаточности; снижается эффективность ингаляционных кортикостероидов; снижается переносимость физической нагрузки [8].

Гетерогенность фенотипов и эндотипов БА, ХОБЛ, АСО

БА и ХОБЛ являются гетерогенными заболеваниями, проявляющимися множеством фенотипов. Российскими и отечественными учёными и клиницистами (Федосеев Г.Б., Чучалин А.Г. (2002), Новиков Д.К., Новикова В.И. (1990-1994)), начиная с 1977, были выделены клинико-патогенетические варианты БА: атопический, инфекционно-зависимый, стероидозависимый, дивариальный, аспириновый, БА физического усилия, нервно-психическая БА, холинергическая, адренергический дисбаланс, аутоиммунная и др. Признание гетерогенности БА и включение этой характеристики в определение болезни представлено в докладе GINA впервые в 2014 году.

Фенотипы БА и ХОБЛ

Фенотипы астмы выделяются на основе таких факторов, как триггеры (аллергены, ирританты, лекарственные средства и др.); клинические симптомы (тяжесть, частота обострений, выраженность бронхообструкции, возраст начала заболевания, ответ пациента на терапию); воспалительные реакции (эозинофильная, нейтрофильная, малогранулоцитарная, смешанная астма) [1,9].

Бронхитический, эмфизематозный и смешанный фенотипы ХОБЛ, впервые описанные в рекомендациях GOLD 2001 года, в последующие годы были дополнены фенотипами, отличающимися вариабельностью бронхиальной обструкции, выраженностью и характером воспаления в соответствии с результатами компьютерной томографии, наличием сопутствующих заболеваний, ответом на терапию и др. На основании изучения иммунологических механизмов патогенеза ХОБЛ и иммунного статуса пациентов бронхитический фенотип был описан как иммунодефицитный, а эмфизематозный как аутоиммунный [10].

В исследовании POPE, проведённом в 11 странах Центральной и Восточной Европы, в том числе в 8 российских центрах, с участием 3745 пациентов с ХОБЛ, были выделены следующие фенотипы: ХОБЛ с редкими обострениями; синдром перекрёста БА + ХОБЛ; с частыми обострениями хронического бронхита и без такового [11]. В более позднем многоцентровом исследовании CLOUD выявлено преобладание в российской популяции бронхитического фенотипа ХОБЛ, эмфизематозного, с бронхоэктазами, с частыми обострениями и хроническим бронхитом, ХОБЛ в сочетании с БА. Наблюдалось частое сочетание фенотипов: определены одновременно два фенотипа у 334 из 852 пациентов (39,2%), три фенотипа – у 98 (11,55%) [12].

В GOLD 2023 предложена новая классификация ХОБЛ по этиотипам, которая выделяет помимо курения причины заболевания, не связанные с курением, а именно: генетически обусловленная ХОБЛ, обусловленная аномалиями развития лёгких, загрязнением воздуха, инфекцией, ХОБЛ и астма, ХОБЛ неизвестной этиологии. Новая классификация включает пре-ХОБЛ – структурные изменения лёгких и/или физиологические аномалии без обструкции дыхательных путей (ОФВ₁/ФЖЕЛ $>0,7$); и PRISm – аналогична пре-ХОБЛ с «сохранённым соотношением», но при наличии нарушений, выявляемых при спирометрии.

Воспаление дыхательных путей – эндотипы БА и ХОБЛ

Важным для клинициста является уточнение не только фенотипа, но и эндотипа заболевания – молекулярной основы фенотипа, предопределяющего выбор терапии.

Известны по крайней мере 2 эндотипа БА – Т2-астма, и не-Т2-астма [9,13]. БА у 50-70% пациентов связана с Т2-эндотипом. Для Т2-эндотипа астмы характерны высокие уровни общего и специфического IgE, цитокинов Т-хелперов (Th)

2 типа и цитокинов врождённых лимфоидных клеток 2-го типа, бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование бронхов. Биомаркеры эозинофильного воспаления – эозинофилия мокроты и крови, повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, сывороточный периостин, IgE. T2-эндотип является предиктором раннего проявления атопии и аллергической астмы с ранним дебютом заболевания, лежит в основе эозинофильной БА с поздним началом, аспириновой БА, астмы с доминированием бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку. Пациенты с T2-астмой лёгкой и средней тяжести хорошо отвечают на терапию ингаляционными кортикостероидами (ИГКС), но при тяжёлой БА возможен сниженный ответ на ИГКС. При тяжёлой форме T2-астмы эффективна таргетная терапия биологическими препаратами: моноклональными антителами против IgE, анти-интерлейкин (IL)-5 и против рецептора IL-5, против рецепторов IL-4/IL-13, против тимического стромального лимфопоэтина.

Для не-T2-эндотипа характерны низкие уровни IgE, нейтрофильное или малогранулоцитарное воспаление; возможно, активация реакций врождённого иммунитета, бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование, низкая эффективность ИГКС. Th1 и Th17 клетки (возможно, врождённые лимфоидные клетки 1-го и 3-го типа) и цитокины IL-17, IL-1 β , фактор некроза опухоли (TNF)- α считаются ведущими в формировании не-T2 астмы. Биомаркеры фенотипа с низким уровнем T2 до настоящего времени не определены, при нейтрофильной БА уровень нейтрофилов в индуцированной мокроте варьирует от 60% до 76%. Дебютирует астма не-T2-эндотипа в позднем возрасте. Выявляется у курящих пациентов с БА, пациентов с инфекционной астмой, ожирением, риносинуситом, бронхитом и др. Таргетная терапия биологическими лекарственными средствами (ЛС) находится на стадии разработки.

При ХОБЛ воспаление дыхательных путей и лёгочной ткани преимущественно опосредовано Th1, CD8+ Т-лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, но степень их участия варьирует в зависимости от эндотипа [14]. Медиаторы воспаления при ХОБЛ – TNF- α ; интерферон- γ ; матриксные металлопротеиназы; цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, трансформирующий фактор роста- β); хемокины (хемоаттрактантный белок-1 моноцитов, росторегулируемый онкоген- α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор); белок 10, индуцированный интерфероном γ ; индуцируемый интерфероном Т-клеточный

альфа-хемоаттрактант; монокин, индуцируемый γ -интерфероном; нейтрофильные хемоаттрактанты (лейкотриен В₄, IL-8, TNF- α). Мигрирующие в дыхательные пути клетки системы иммунитета и секретируемые ими медиаторы поддерживают воспалительный процесс в слизистой оболочке дыхательных путей, вызывают деграцию эластина и эмфизему, стимулируют пролиферацию фибробластов и формирование фиброза мелких дыхательных путей. Окислительный стресс приводит к инактивации антипротеаз и сурфактантов, гиперплазии бокаловидных клеток и гиперсекреции слизи, повреждению альвеолярного эпителия, ремоделированию внеклеточного матрикса и апоптозу. Воспаление при ХОБЛ локализуется преимущественно в периферических дыхательных путях, распространяется на интерстициальную ткань и паренхиму лёгких, приводя к деструкции альвеол и формированию эмфиземы лёгких.

Вопреки существующему ранее мнению о преобладании нейтрофильного воспаления при ХОБЛ приблизительно от 25% до 40% пациентов имеют эозинофильный эндотип и признаки преимущественно воспаления T2-типа, кроме того, у многих пациентов нейтрофильное воспаление связано с сопутствующим эозинофильным воспалением [15].

Эозинофильное воспаление играет ведущую роль в ремоделировании дыхательных путей при ХОБЛ [2]. Пациенты подвержены повышенному риску обострений, что сопряжено с повторными госпитализациями и прогрессированием патологического процесса. В то же время эозинофильный эндотип ХОБЛ является прогностическим маркером положительного ответа на лечение ИГКС, использование которых предотвращает будущие обострения и приводит к снижению риска смертности [16]. Основываясь на многочисленных исследованиях, подтвердивших лучший ответ на ИГКС при эозинофильном фенотипе ХОБЛ, в отчёте GOLD-2023 рекомендовано применение ИГКС в сочетании с бронхолитиками у пациентов с частыми обострениями и числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл, и не рекомендовано, если число эозинофилов в крови < 100 клеток/мкл [2].

Гетерогенность АСО

Перекрывающиеся в разной степени патофизиологические процессы астмы и ХОБЛ приводят к смешанному воспалительному эндотипу. Отдельные фенотипы АСО различаются паттернами симптомов, частотой обострений и степени обструкции дыхательных путей, качества жизни, исходов [5,17]. Спектр фенотипов АСО может быть представлен ХОБЛ с эозинофилией

и частично обратимым ограничением скорости воздушного потока, или тяжёлой астмой с нейтрофилией и фиксированным ограничением скорости воздушного потока, или фенотипом длительно существующей астмы с необратимым ограничением скорости воздушного потока у некурящих пожилых людей [18].

На основании обобщённого анализа нескольких исследований в 2023 году опубликовано клиническое руководство по диагностике и лечению АСО, в котором выделены 4 фенотипа: АСО с преобладающим фенотипом БА с эозинофильным воспалением дыхательных путей у некурящих пациентов; с БА, атопией, фиксированной обструкцией дыхательных путей, курящие пациенты; с фенотипом ХОБЛ с эозинофильным воспалением; или с фенотипом ХОБЛ с низким уровнем эозинофилов в крови (<300 клеток/мкл), но с высоким уровнем обратимости бронхиальной обструкции [17]. Очевидно, что изучение фенотипов АСО в настоящее время является приоритетом многих исследований [19,20].

Потенциальные биомаркеры АСО

В настоящее время не существует одного или нескольких биомаркеров, которые могли бы чётко диагностировать наличие АСО. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с АСО были более высокие уровни маркеров Т2-воспаления – фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), сывороточного периостина и IL-5, более высокая эозинофилия, чем у пациентов с ХОБЛ, повышенные уровни общего и специфического IgE [5,21,22]. Однако в крупном исследовании NOVELTY не было обнаружено различий в количестве эозинофилов в крови между пациентами с астмой, ХОБЛ и АСО [23].

Предлагается оценивать уровень сывороточного периостина – суррогатного маркера активности IL-13 и воспаления Т2, в сочетании с определением хитиназо-3-подобного белка 1 (YKL-40), коррелирующего с воспалением не Т2-типа. Содержание обоих показателей при АСО повышается [24].

Предполагается, что некоторые интерлейкины могут играть центральную роль в регуляции воспаления при АСО. Так, уровни IL-13, IL-9, сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGFA) и плацентарного фактора роста (PIGF) у пациентов с АСО были значительно выше, а уровни IL-8 и IL-17A ниже, чем при БА [25].

Сообщается о снижении лимфоцитов крови при АСО и ещё более низком их количестве при ХОБЛ [26].

Продемонстрировано, что содержание пяти сывороточных метаболитов (L-серин, L-треонин, этаноламин, D-манноза, янтарная кислота) снижено более значительно при АСО по сравнению с пациентами с астмой и ХОБЛ [27].

В диагностике АСО предложено определение микробиома дыхательных путей. Снижение таксономического разнообразия микробиома обнаружено в состоянии обострения АСО, доказана роль некоторых видов бактерий в прогрессировании АСО [28].

Установлено, что существуют эпигенетические изменения, демонстрирующие характерный профиль экспрессии микроРНК при АСО, отличный от астмы и ХОБЛ [29].

Большое внимание уделяется изучению сходства и различия между специфическими профилями экспрессии генов при АСО, астме и ХОБЛ, однако результаты завершённых исследований противоречивы [30,31]. Необходимы дополнительные полногеномные ассоциативные исследования для получения более полной информации о генах, связанных с АСО.

Гистопатологические исследования при АСО выявляют метаплазию кубических клеток и плоскоклеточную метаплазию, утолщение ретикулярной базальной мембраны [32,33], более выраженные изменения в центральных бронхах и меньшее количество эмфизематозных изменений, чем у пациентов с ХОБЛ [34,35].

Дальнейшие исследования для определения специфических биомаркеров АСО представляют большой интерес не только для дифференциальной диагностики БА, ХОБЛ и АСО, но и чрезвычайно важны для подбора таргетной, наиболее эффективной терапии.

Трудности в диагностике АСО

Поскольку не существует общепринятого определения АСО, имеются многообразные клинические фенотипы и эндотипы АСО, имеются определённые сложности верификации данного сочетания обструктивных заболеваний. Этому способствует также отсутствие унифицированных биомаркеров (таблица 1).

Спирометрическое исследование

Рекомендуемое в качестве обязательного для постановки диагноза респираторных заболеваний спирометрическое исследование включает оценку обструкции дыхательных путей (ограничение воздушного потока) и обратимости обструкции после применения бронхорасширяющих ЛС.

Таблица 1. Параметры, используемые для диагностики Asthma-COPD Overlap

Изучаемые параметры	Комментарии
Респираторные симптомы	Не могут дифференцировать астму, ХОБЛ и АСО
Биомаркеры (FeNO, эозинофилы крови, мокроты, др.)	Специфические биомаркеры не разработаны
Постбронходилатационное ограничение воздушного потока (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<0,7)	При ХОБЛ При астме (фенотип БА с нейтрофилией и фиксированным ограничением скорости воздушного потока, БА у курящих, БА у некурящих пожилых людей с необратимым ограничением скорости воздушного потока) При АСО
Увеличение постбронходилатационного ОФВ ₁ ≥12% и 200 мл от исходного	При астме, ХОБЛ, АСО Очень строгий критерий, исключает много пациентов с АСО
Влияние ИГКС на функцию лёгких	Более выраженное улучшение при АСО по сравнению с ХОБЛ Исследование уровня альфа-1-антитрипсина при стойком ограничении скорости воздушного потока
Диффузионная способность лёгких для монооксида углерода	Снижение чаще наблюдается при ХОБЛ, но конкретная точка отсечения для АСО не определена
Рентгенограмма/компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки	Гиперинфляция в некоторых случаях у пациентов с АСО Вовлечение бронхов мелкого калибра при отсутствии эмфиземы может быть при АСО, астме, облитерирующем бронхолите Тяжёлая эмфизема не соответствует диагнозу АСО

Примечание: АСО – Asthma-COPD Overlap; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Стойкое ограничение воздушного потока, определяемое как постбронходилатационное соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 или нижней границы нормы, является «золотым» стандартом для диагностики ХОБЛ [2], требуется и для диагностики сочетания астма + ХОБЛ [1]. Пациенты с диагнозом астма также могут иметь некоторые характеристики ХОБЛ: постбронходилатационное соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ может быть <0,7, но показатель может улучшаться спонтанно или под действием лечения [1]. Ограничение воздушного потока при БА может быть стойким, например, при фенотипе астмы с фиксированной обструкцией дыхательных путей, при астме у курящих или у пожилых пациентов. Пациентам со стойким ограничением скорости воздушного потока предлагается исследование уровня альфа-1-антитрипсина.

Учитывая гетерогенность БА и ХОБЛ, у пациентов с АСО постбронходилатационное соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ может варьировать – быть меньше 0,7, что наблюдается чаще, или больше 0,7. Таким образом, в ряде случаев ограничение воздушного потока (ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,7) не может помочь в дифференциации между АСО, астмой и ХОБЛ.

Увеличение постбронходилатационного ОФВ₁ ≥12% и 200 мл от исходного (обратимость брон-

хиальной обструкции) характерно для астмы. Часто наблюдается повышение ОФВ₁ или ФЖЕЛ более чем на 15% от их прогнозируемого значения и прирост ОФВ₁ на 400 мл и более от исходного, то есть выраженная обратимость, с высокой вероятностью подтверждающая астму. Но достоверно отличить БА от ХОБЛ проведение бронходилатационной пробы не позволяет, поскольку у пациентов с БА не всегда присутствует значимая обратимость (например, у пациентов с хорошим контролем БА, при БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей).

Приблизительно у 25-50% пациентов с ХОБЛ также наблюдается значимая обратимость бронхообструкции и улучшение показателей функции лёгких после ингаляции бронхолитиков короткого действия [36,37].

Постбронходилатационное повышение ОФВ₁ или ФЖЕЛ у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ обычно регистрируется как более чем на 10% от прогнозируемого значения, реже пациенты демонстрируют более выраженную обратимость [1]. Увеличение постбронходилатационного ОФВ₁ ≥12% и 200 мл наиболее вероятно при исходно сниженном ОФВ₁ (<80%). Полагают, что такой очень строгий критерий обратимости обструкции после ингаляции бронхолитиков исключает много пациентов с

АСО [36]. Повышенная обратимость обструкции дыхательных путей является одним из ключевых спирометрических показателей при диагностике АСО, но, если принимать во внимание только этот показатель, диагноз может быть ошибочным.

Влияние ИГКС на функцию лёгких

ИГКС оказывают более выраженные эффекты при АСО по сравнению с ХОБЛ. При нормализации лёгочной функции в результате лечения ИГКС рекомендуется отказаться от диагноза ХОБЛ в пользу БА [2,37]. Но не всегда лечение ИГКС позволяет различить БА и ХОБЛ, поскольку у ряда пациентов с ХОБЛ также наблюдаются благоприятные эффекты при назначении ИГКС и, напротив, у некоторых пациентов с БА при монотерапии ИГКС не наблюдается улучшений.

Диффузионная способность лёгких для монооксида углерода, компьютерная томография органов грудной клетки с высоким разрешением

Эмфизема, гипервентиляция и потеря эластичности лёгочной ткани характерны для ХОБЛ, но они также могут встречаться при тяжёлой БА и АСО. Для оценки выраженности эмфиземы рекомендуется использовать показатель общей ёмкости лёгких и диффузионной способности лёгких. Определение диффузионной способности лёгких часто используется для дифференциальной диагностики астмы и эмфиземы. При эмфиземе данный параметр значительно снижен вследствие редукции капиллярного русла, что чаще наблюдается при ХОБЛ, но конкретные показатели диффузионной способности лёгких для АСО не определены.

Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки является наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления, оценки выраженности и морфологической характеристики эмфиземы лёгких. Пациенты с БА могут иметь эмфизематозные поражения, но тяжёлая эмфизема не характерна для АСО. Метод позволяет исключить другие заболевания дыхательных путей (бронхоэктазы, облитерирующий бронхолит, обструкция центральных дыхательных путей и диффузный панбронхолит).

Принципы терапии АСО

Основные стратегии лечения, применяемые при астме и ХОБЛ, являются основополагающими для лечения пациентов с АСО.

Немедикаментозные варианты лечения включают физическую активность, отказ от курения, обучение технике ингаляции, вакцинацию, пре-

дотвращение контактов с триггерами, модификацию диеты, лёгочную реабилитацию, лечение сопутствующих заболеваний.

Для пациентов с сочетанием признаков астмы и ХОБЛ руководство GINA-2023 предлагает унифицированную терапию (таблица 2). ЛС, назначаемые пациентам с АСО, те же, что при БА и ХОБЛ, но доказательная база по лечению АСО существенно меньше.

ЛС для облегчения симптомов. В качестве ЛС для облегчения симптомов при АСО используются ингаляционные бета 2-адреномиметики короткого действия (сальбутамол, фенотерол); антагонисты мускариновых рецепторов короткого действия (ипратропия бромид) и их комбинации (фенотерол+ипратропия бромид). Начиная с 2019 года, кардинально изменился подход к назначению короткодействующих бронхолитиков при БА любой степени тяжести – их рекомендовано использовать только совместно с ИГКС [38]. В GINA-2023 включена комбинация ИГКС и β-агониста короткого действия в алгоритм лечения БА у взрослых и подростков, и по мере необходимости для облегчения симптомов ИГКС-формотерол [1].

Поддерживающая терапия. ИГКС, ингаляционные бета 2-адреномиметики длительного действия (ДДБА) – салметерол, формотерол, вилантерол, олодатерол, индакатерол; антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (ДДАХ) – тиотропия бромид, гликопиррония бромид, умеклидиния бромид, являются базисной поддерживающей терапией у пациентов с АСО. В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрированы формотерол (Ормота, Реб-Фарма ООО, Беларусь; Фортикс, Лаборатории Ликонса А.О., Испания), тиотропия бромид (Спирива Респимат, Берингер Ингельхайм, Германия), тиотропия бромид+олодатерол (Спиолто Респимат, Берингер Ингельхайм, Германия) [39].

При АСО возможен поэтапный подход к выбору поддерживающей терапии в зависимости от симптомов, обострений и ответа на терапию, аналогичный стратегии, применяемой при астме [1].

Первой линией терапии у пациентов с БА и АСО являются ИГКС – беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат мометазона фуруат, циклезонид [1,5]. В Беларуси зарегистрированы беклометазон (Джевим, Китай); будесонид (Будесонид Интели, Лаборатория Альдо-Юнион, Испания; Генетик С.и.А, Италия; Будесонид Альдо-Юнион, Лаборатория Альдо-Юнион); флутиказон (Фликсотид, Глаксо Вэлком, Франция; Селефлу Э, Экзон,

Таблица 2. Стартовая терапия астмы, хронической обструктивной болезни лёгких и Asthma-COPD Overlap (адаптировано из [1])

Клинический фенотип – взрослые с хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, чувство стеснения в груди, хрипы)		
Высокая вероятность БА при наличии нескольких симптомов Лечить как астму	Признаки БА + ХОБЛ. Лечить как астму	Высокая вероятность ХОБЛ при наличии нескольких симптомов. Лечить как ХОБЛ
Важно использование в лечении ИГКС с целью снижения риска возникновения тяжёлых обострений и смерти По мере необходимости могут использоваться низкие дозы фиксированных комбинаций ИГКС+формотерол для облегчения симптомов Не использовать ДДБА и/или ДДАХ без ИГКС	Важно использование ИГКС с целью снижения риска возникновения тяжёлых обострений и смерти. Обычно необходимо назначение ДДБА и/или ДДАХ Дополнительная терапия ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD Не использовать ДДБА и/или ДДАХ без ИГКС	Лечить как ХОБЛ – стартовое назначение ДДБА и/или ДДАХ. Дополнительное назначение ИГКС согласно рекомендациям GOLD-2023 госпитализированным пациентам, имеющим ≥2 обострений в год, использующим таблетированные ГКС, или с эозинофилией крови ≥300 кл/мкл
Избегать назначения таблетированных ГКС (назначать только в крайнем случае)	Избегать назначения таблетированных ГКС (назначать только в крайнем случае)	Избегать назначения высоких доз ИГКС, таблетированных ГКС ЛС, содержащие ИГКС, не рекомендуются
Осмотр пациента через 2-3 месяца лечения. Обратитесь за советом к специалисту, если диагноз неопределённый или получен неадекватный ответ на лечение		

Примечание: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ГКС – глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие 2-агонисты; ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты, ЛС – лекарственные средства.

Беларусь; Фликсотид Небулы, ГСК Фармасьютикалс, Австралия) [39].

Комплекс гормона и цитозольного рецептора, перемещаясь в ядро клетки, активирует ацетилирование гистонов и процессы синтеза белков, обладающих противовоспалительным эффектом (геномный эффект, трансактивация противовоспалительных генов), в частности, IL-10, IL-12, секреторного ингибитора протеаз лейкоцитов, ингибитора ядерного фактора каппа В, ингибитора липокортина и др. Механизм внегеномного действия ИГКС основан на трансрепрессии провоспалительных генов, которые уменьшают образование провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-4, IL-5, IL-13, IL-16, IL-18, IL-16, TNF), хемокинов (CCL1, CCL5, CXCL8) и молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), металлопротеиназ, циклооксигеназы, NO-синтаза и др.

При БА эффективность ИГКС имеет убедительную доказательную базу. ИГКС уменьшают отёк слизистой оболочки дыхательных путей,

снижают сосудистую проницаемость, уменьшают лейкоцитарную инфильтрацию дыхательных путей, улучшая тем самым функцию лёгких, снижая частоту обострений, риск смерти пациентов.

При назначении ИГКС пациентам с ХОБЛ следует учитывать следующие рекомендации. Как известно, ИГКС не используются в качестве терапии первой линии при ХОБЛ [2]. Монотерапия ИГКС при ХОБЛ не рекомендована из-за неясного соотношения риска и пользы в отношении возникновения пневмонии, особенно у иммунокомпromетированных лиц и пациентов с низким содержанием эозинофилов в периферической крови. У части пациентов с тяжёлым течением ХОБЛ, длительным стажем курения, преимущественно при персистирующем нейтрофильном воспалении дыхательных путей снижена чувствительность к противовоспалительным эффектам ИГКС. Резистентность воспаления при ХОБЛ к ИГКС возникает в условиях оксидативного стресса и воздействия сигаретного дыма, связана

с нарушением ацетилирования гексонов из-за недостаточности фермента деацетилазы, которая отвечает за уплотнение структуры хроматина, ограничивая доступ к ДНК факторов транскрипции. Другими факторами, приводящими к относительной резистентности к ИГКС, являются сниженная экспрессия глюкокортикоидных рецепторов в нейтрофилах дыхательных путей, нарушение их транслокации в ядро клетки, повышенная продукция фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, высокая активность р38 митоген-активированной протеинкиназы [40].

На более поздних стадиях лечения ХОБЛ рекомендовано добавление ИГКС к ДДБА и/или ДДАХ. В недавнем исследовании IMPACT продемонстрировано преимущество использования ИГКС совместно с терапией двумя бронхолитиками [41]. При такой тройной (ИГКС+ДДБА+ДДАХ) терапии установлен значимо более продолжительный период до развития первого среднетяжёлого/тяжёлого обострения или пневмонии по сравнению с двойной бронхолитической терапией (ДДБА+ДДАХ). Показано, что риск развития пневмонии при ХОБЛ в большей степени связан с выраженностью бронхиальной обструкции, возрастом, индексом массы тела, чем с назначением ИГКС [42]. Эти и другие рандомизированные клинические исследования и результаты метаанализов позволили экспертам Европейского медицинского агентства сделать заключение о том, что у пациентов с ХОБЛ и риском обострений польза от применения ИГКС превышает возможные риски [43].

Для выбора терапии ИГКС при ХОБЛ в дополнение к длительно действующим бронхолитикам (ДДБА+ДДАХ) предложено использование подсчёта эозинофилов в периферической крови. Согласно международным рекомендациям [2,44] ИГКС рекомендованы пациентам с частыми обострениями и с числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл (ХОБЛ с эозинофильным фенотипом). Если число эозинофилов в крови < 100 клеток/мкл, то лечение ИГКС не должно использоваться, при эозинофилии крови в пределах 100-300 клеток в 1 мкл назначение ИГКС возможно.

Показанием для назначения ИГКС вне зависимости от анамнеза обострений ХОБЛ являются выраженные симптомы, негативное влияние на повседневную активность, и/или эозинофилия крови ≥ 300 кл/мкл, сопутствующий диагноз БА.

При отсутствии эффекта лечения тройной комбинацией ИГКС/ДДБА/ДДАХ через 3 месяца рекомендован возврат к терапии ДДБА + ДДАХ. Если симптомы ХОБЛ уменьшились, следует продолжить терапию, а пациентам с эозинофилией

крови ≥ 300 кл/мкл вне зависимости от анамнеза обострений отмена ИГКС не рекомендуется (сильная рекомендация) [44,45]. Сопутствующая БА определена в качестве критерия для обязательного назначения и постоянного применения ИГКС пациентам с ХОБЛ.

Исходя из имеющихся доказательств эффективности и особенностей назначения ЛС поддерживающей терапии при БА и ХОБЛ, терапия АСО в современных руководствах представлена следующим образом. Пациентам с АСО обычно требуются средние и высокие дозы ИГКС. Дополнительно к ИГКС назначают ДДБА и/или ДДАХ. Монотерапия β_2 -агонистами противопоказана, так как их использование связано у пациентов с БА с учащением побочных эффектов и повышенным риском тяжёлых обострений и смертности. Аналогично разумно избегать монотерапии ИГКС, поскольку она не рекомендуется пациентам с ХОБЛ.

Комбинированная терапия ИГКС+ДДБА безопасна при АСО, как и при БА, поскольку сочетание противовоспалительных свойств ИГКС и бронхолитического и бронхопротекторного эффектов ДДБА синергетически усиливает общий противовоспалительный ответ. При ХОБЛ также показаны преимущества сочетания лечения ИГКС с регулярным лечением ДДБА и ДДАХ, что может быть связано с их позитивным влиянием на механизм резистентности к ИГКС [46]. ИГКС препятствуют развитию резистентности рецепторов к ДДБА, повышают синтез β_2 -адренорецепторов, предупреждают развитие их десенситизации. ДДБА и ДДАХ, в свою очередь, облегчают проникновение противовоспалительного агента в дистальные отделы бронхов, повышают чувствительность глюкокортикоидных рецепторов к бронхолитикам, увеличивают время нахождения в ядре клетки комплексов «рецептор-стероид». Кроме того, комбинация ИГКС с бронхолитическими ЛС длительного действия дополнительно может оказывать антиремоделлирующее действие на эпителий и гладкую мускулатуру дыхательных путей [46]. В Беларуси зарегистрированы следующие двойные комбинации ИГКС с ДДБА: беклометазон+формотерол (Фостер; Кьези, Италия); будесонид+формотерол (Симбикорт турбухалер; Астра Зенека, Великобритания); флутиказона пропионат+салметерол (Серетид Мультидиск; Глаксо Вэлком, Франция, Пфсал-Риб; Риб-Фарма ООО, Беларусь) [39].

Клинических исследований, специально посвящённых тройной терапии ДДАХ + ДДБА + ИГКС (например, флутиказона фуоат + вилантерол +

умеклидиния бромид, или будесонид + формотерол + гликопиррониум, или беклометазон + формотерол + гликопиррониум) при АСО, очень мало. Тройная терапия позитивно влияет на частоту обострений, показатели функции внешнего дыхания, качество жизни пациентов с ХОБЛ и БА. Она рекомендуется пациентам с тяжёлой персистирующей астмой или ХОБЛ с частыми обострениями ≥ 2 среднетяжёлых обострений в течение года и / или ≥ 1 тяжёлого обострения [1,2]. Данная тактика лечения БА и ХОБЛ потенциально может быть экстраполирована на пациентов с АСО, при котором исключительно важен приём как ИГКС, так и бронхолитической терапии. В недавно завершённом исследовании продемонстрировано более значимое улучшение функции лёгких у пациентов с АСО, получавших тройную комбинацию ДДАХ + ИГКС + ДДБА один раз в день, по сравнению с двойной терапией ИГКС + ДДБА [47].

Фенотип- и эндотипориентированная терапия АСО

Идентификация различных фенотипов АСО имеет решающее значение для применения персонализированной терапии [17,19]. Однако данные по выбору терапии для различных феноти-

пов АСО весьма ограничены. В клиническом руководстве, опубликованном в 2023 году, авторами представлен алгоритм лечения сочетания астмы с ХОБЛ на основе выделения 4-х фенотипов [19], (рис. 1). Предложена усовершенствованная ступенчатая базисная терапия для 4-х фенотипов АСО, основанная на характеристиках пациентов, включая некоторые биомаркеры.

Группа АСО-А – пациенты с преобладающим фенотипом БА, с преимущественно эозинофильным воспалением дыхательных путей, некурящие, чаще женщины. На первой ступени терапии предлагается использовать низкие дозы ИГКС в регулярном режиме. Данная рекомендация основана на эффективности ИГКС при БА, но эффективность монотерапии ИГКС при АСО маловероятна. Возможно, у многих пациентов, несмотря на лечение ИГКС, будут продолжаться симптомы или частые обострения. При недостаточной эффективности к ИГКС добавляют ДДБА, или ДДАХ, или их сочетание.

В группу АСО-В включены пациенты с БА, атопией, с фиксированной обструкцией дыхательных путей, часто курящие, преимущественно молодые женщины. Для пациентов этой группы стартовая терапия включает ИГКС+ДДБА,

Постбронходилатационный ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70%			
	Молодой	← Возраст	→ Пожилой
	Женщины	Пол	Мужчины
Астма	Группа АСО-А (некурящие, эозинофильное воспаление)		Группа АСО-С (эоз > 300 клеток/мкл)
	Ступень 1. Низкие дозы ИГКС		Тройная терапия
	Ступень 2. + ДДБА		
	Ступень 3. ИГКС+ДДБА+ДДАХ		
	Группа АСО-В (курящие, фиксир. обструкция)		Группа АСО-Д (постбронходилатационный ОФВ ₁ $\geq 15\%$ и ≥ 400 мл: < 300 клеток/мкл)
	Ступень 1. Низкие дозы ИГКС+ДДБА		Ступень 1. ДДАХ+ДДБА
Ступень 2. Тройная терапия		Ступень 2. Тройная терапия	
ХОБЛ			
Для всех: КДБА, КДАХ или их комбинации по потребности для облегчения симптомов			

Рис. 1. Схема лечения сочетания астмы с ХОБЛ на основе 4-х фенотипов (адаптировано из [19])
 Примечание: АСО-А, -В, -С, -D – группы пациентов с разными фенотипами АСО; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; КДАХ – короткодействующие антихолинергические препараты.

а в случае отсутствия достаточного ответа рекомендован переход к тройной терапии – ИГКС+ДДБА+ДДАХ.

Группа АСО-С представлена пациентами с преобладающим фенотипом ХОБЛ с эозинофильным воспалением (>300 клеток/мкл в периферической крови), воспалением Т2 типа, как правило, это пожилые мужчины. Более высокая частота эозинофилии дыхательных путей среди пациентов с АСО коррелирует с повышенным риском обострений по сравнению с пациентами с эозинофильной ХОБЛ или эозинофильной БА [21,22].

Согласно рекомендациям GOLD-2023 для пациентов с ХОБЛ группы В и группы Е оптимальным является раннее назначение тройной терапии [2]. Данное руководство рекомендует начинать лечение этого фенотипа АСО также с тройной терапии.

Группа АСО-Д характеризуется преобладающим фенотипом ХОБЛ с низким уровнем эозинофилов в крови (<300 клеток/мкл), но с высоким уровнем обратимости бронхиальной обструкции (приростом постбронходилатационного ОФВ₁ ≥15% и ≥400 мл), пациенты – пожилые мужчины. В качестве начальной терапии рекомендованы ДДАХ+ДДБА. Пациентам, не ответившим на первый этап терапии, добавляют ИГКС.

По мнению авторов, использование предложенного алгоритма в клинической практике позволит персонализировать выбор поддерживающей терапии АСО и улучшить исходы АСО.

Кроме бронхолитической и противовоспалительной терапии ИГКС, при АСО могут использоваться дополнительные ЛС и методы лечения, обычно назначаемые пациентам с БА или ХОБЛ. Их выбор определяется в зависимости от преобладающего эндотипа АСО – Т2- или не Т2-воспаления дыхательных путей.

Дополнительная терапия при АСО, опосредованном Т2-воспалением

Антилейкотриены

Цистеиниловые лейкотриены (ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄) – медиаторы воспаления верхних и нижних дыхательных путей. Связываясь с двумя типами рецепторов, лейкотриены вызывают бронхоспазм, гиперсекрецию, изменение тонуса и проницаемости сосудов, хемотаксис клеток воспаления и гиперреактивность дыхательных путей.

Рекомендовано использовать антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст) или ингибиторы синтеза лейкотриенов (зилеутон) в качестве ЛС дополнительной терапии при любой степени тяжести БА [1]. Анти-

лейкотриены (АЛТ) подавляют эозинофильное и нейтрофильное воспаление, уменьшают гиперреактивность бронхов, преимущественно дистальных, где эффекты действия проастрматических цистеиниловых лейкотриенов наиболее мощные.

Широко используемым ЛС из группы АЛТ является монтелукаст – высокоселективный антагонист лейкотриеновых рецепторов 1-го типа. Монтелукаст с высокой степенью родства и избирательности связывается с цистеиниловыми рецепторами в дыхательных путях и блокирует действие проастрматических лейкотриенов. Оказывает противовоспалительное действие не только путём прямой блокады лейкотриеновых рецепторов, но и ингибируя экспрессию цитокинов и хемокинов в активированных макрофагах. В нашей стране препарат представлен под торговыми названиями Монтелукаст (АмантисМед ООО, Беларусь; Фармтехнология, Беларусь), Синглон (Гедеон Рихтер, Польша). Наиболее длительный опыт применения в мире и Беларуси имеет препарат Синглон, в отношении которого имеется большая доказательная база исследований в реальной клинической практике, демонстрирующих его эффективность. Показано улучшение симптомов и функции лёгких при БА, уменьшение частоты обострений БА и потребности в ЛС. При лёгкой астме монтелукаст является альтернативой низким дозам ИГКС, показан пациентам, которые не могут использовать ИГКС (стероидофобия, невозможность или неумение использовать ингалятор). При совместном применении с ИГКС антагонисты лейкотриеновых рецепторов усиливают эффекты ИГКС, при среднетяжёлой и тяжёлой БА снижают потребность в ИГКС, улучшают контроль заболевания. Хотя комбинация монтелукаст+ИГКС может быть менее эффективна, чем ДДБА+ИГКС, она вызывает меньше побочных эффектов. Важно, что монтелукаст увеличивает приверженность лечению пациентов с БА и не вызывает развития тахифилаксии на протяжении его применения более года.

Определены фенотипы БА, при которых особенно показаны антагонисты лейкотриеновых рецепторов: астма в сочетании с другими аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, атопический дерматит, рецидивирующая крапивница), БА со сниженной толерантностью к физической нагрузке, аспириновая астма, астма с ожирением, астма у курящих пациентов, астма с ночным обструктивным апноэ. Учитывая значимость респираторных вирусов в обострении БА, при которых существенно возрастают уровни цистеиниловых лейкотриенов, назначение

монтелукаста обосновано пациентам с частыми вирус-индуцированными обострениями астмы. Показано, что приём монтелукаста в дебюте вирусных респираторных инфекций уменьшает симптомы астмы [48], выраженность обструкции после перенесённых респираторных вирусных инфекций [49]. В 2020 году монтелукаст рекомендован Европейским респираторным обществом для лечения хронического кашля (продолжительность более 8 недель) [50]. Установлено противовирусное действие монтелукаста в отношении вируса COVID-19, основанное на блокаде репликации вируса (ингибирует фермент коронавируса – химотрипсин-подобную цистеинпротеазу) и препятствии проникновения вируса в клетку [51], что явилось основанием для включения препарата в список потенциальных средств для лечения и профилактики инфекции, вызванной COVID-19 [52].

Таким образом, монтелукаст имеет доказанную эффективность при различных фенотипах БА, опосредованных разными типами воспаления дыхательных путей, включая воспаление, индуцированное респираторными вирусами.

Эффективность АЛТ при ХОБЛ менее изучена. В систематическом обзоре и метаанализе, проведённом в 2015 году, рассматривалась терапия АЛТ по результатам 7 исследований с участием 342 пациентов с ХОБЛ [53]. Убедительных доказательств, подтверждающих эффективность АЛТ при ХОБЛ, не было получено, сделан вывод о необходимости более масштабных исследований. В недавно проведённом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании дополнительная терапия монтелукастом при ХОБЛ в течение 2-х месяцев снижала уровень IL-18 в сыворотке крови, но не оказывала влияния на уровни фактора некроза опухоли- α и С-реактивный белок [54]. Как известно, IL-18 является воспалительным цитокином, членом семейства цитокинов IL-1, участвующим в развитии воспаления. Хотя нет убедительных доказательств пользы антагонистов лейкотриеновых рецепторов при лечении ХОБЛ, тем не менее, их применение может быть целесообразно при эозинофильном фенотипе ХОБЛ, опосредованном преимущественно T2 воспалением, или при ХОБЛ у курящих пациентов, в индуцированной мокроте которых уровень цистеиниловых лейкотриенов более высокий.

Предполагается, что пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ могут положительно реагировать на терапию антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Так, ретроспективное исследование показало, что длительный приём монтелукаста (в течение 2-х лет) связан с уменьшением числа обострений, требующих неотложной помощи, и госпитализаций

пациентов [55]. При атопическом АСО с частыми обострениями, при АСО с эозинофильным фенотипом ХОБЛ или АСО с фенотипом курения терапия АЛТ наиболее патогенетически обоснована.

Биологические ЛС

При тяжёлой неконтролируемой БА для лечения используют биологические ЛС – моноклональные антитела, направленные против цитокинов воспаления T2. Это антитела против IgE (омализумаб), антитела против IL-5 / рецептора IL-5 α (бенрализумаб, меполизумаб, реслизумаб), антитела против рецептора IL-4 α и против IL-13 (дупилумаб), антитела против тимического стромального лимфопоэтина (тезепелумаб).

Показания для назначения анти-IgE-терапии при БА включают чувствительность к круглогодичным аллергенам или наличие аллергенспецифических IgE, высокий уровень общего сывороточного IgE (от 30 до 1500 МЕ/мл). Терапия против IL-5 / рецептора IL-5 α обычно используется при тяжёлой БА с частыми обострениями, у пациентов с эпизодическим или постоянным приёмом системных глюкокортикостероидов, эозинофилией периферической крови >300 кл/мкл или мокроты >2%, то есть T2-воспалением. Показания для терапии антителами против рецептора IL-4 α и терапии против IL-13 – тяжёлая БА, персистирующая эозинофилия крови >150 кл/мкл или мокроты >2%/T2-воспаление, наличие аллергенспецифических IgE в крови или положительные пробы с аллергенами. Антитела к тимическому стромальному лимфопоэтину – цитокину, высокая степень экспрессии которого обнаружена в эпителиальных клетках дыхательных путей пациентов с БА и ХОБЛ, используются при тяжёлой БА, демонстрируя большой клинический эффект при более высоком уровне эозинофилов в крови и/или более высоком FeNO.

Эффективность биологических ЛС при ХОБЛ и АСО до настоящего времени не установлена. Имеются ограниченные данные об использовании омализумаба у пациентов с признаками АСО, в которых получены сходные в сравнении с пациентами с астмой результаты [56]. Предполагается, что пациенты с АСО с повышенным уровнем эозинофилов или IgE в крови подлежат иммунотерапии моноклональными антителами, блокирующими цитокины T2 типа или IgE. Исследований, которые могут указывать на выбор других моноклональных антител у пациентов с АСО, недостаточно, имеется потребность в проведении крупных рандомизированных контролируемых исследований с дифференцированным отбором пациентов.

Дополнительные ЛС при АСО, опосредованном не-T2 воспалением

Критерием неэффективности тройной терапии (ИГКС+ДДБА+ДДАХ) у пациентов с АСО являются частые обострения. ЛС дополнительной терапии могут быть макролиды или ингибиторы фосфодиэстеразы. Эти ЛС применяются, как правило, при ХОБЛ с частыми обострениями, ХОБЛ с бронхоэктазами [2], при нейтрофильной БА, БА у курящих пациентов (или с длительным стажем курения в анамнезе), при частых обострениях астмы, связанных с инфекцией дыхательных путей [1]. Макролиды и ингибитор фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт) могут быть потенциальным вариантом лечения пациентов с АСО.

Макролиды оказывают антибактериальное и иммуномодулирующее действие. Они снижают активацию макрофагов, нейтрофилов, продукцию провоспалительных цитокинов [57]. Если эффективность макролидов при ХОБЛ доказана, то при БА получены неоднозначные результаты. В Кокрановском обзоре сделан вывод, что эффективность макролидов при БА не превышает таковую в группе плацебо [58]. Однако проведенное позднее плацебо-контролируемое исследование с участием 420 пациентов с эозинофильной и неэозинофильной БА показало, что азитромицин в дозе 500 мг 3 раза в неделю в течение 48 недель снижал частоту обострений астмы и улучшал качество жизни пациентов [57]. Высказано предположение, что добавление макролидов к тройной ингаляционной терапии показано при нейтрофильном эндотипе АСО.

В недавно проведенном исследовании установлено, что при АСО длительное лечение эритромицином привело к уменьшению воспаления дыхательных путей и числа клеток в индуцированной мокроте, снижению числа обострений [59]. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и побочными эффектами (снижение слуха, кардиотоксичность).

Рофлумиласт – ингибитор фосфодиэстеразы-4 второго поколения. Рофлумиласт является одобренным ЛС для лечения ХОБЛ. Показан пациентам с фенотипом ХОБЛ с симптомами, не контролируемые оптимальной терапией, ХОБЛ с частыми обострениями, при постбронходилатационном $ОФВ_1 < 50\%$ от должного показателя.

Рофлумиласт вызывает расслабление гладкомышечной мускулатуры бронхов, повышает внутриклеточное содержание циклического аденозинмонофосфата, что приводит к подавлению продукции провоспалительных цитокинов – TNF- α , IL-8 и IL-6,

апоптозу гранулоцитов, поляризации макрофагов противовоспалительного фенотипа [60].

Приём рофлумиласта улучшает функцию лёгких, снижает число обострений, однако лечение часто сопряжено с нежелательными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы.

Противовоспалительные стратегии в лечении АСО, по-видимому, могут включать использование теофиллина, N-ацетилцистеина, статинов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эта терапия используется у некоторых пациентов с ХОБЛ и БА. Гетерогенность воспалительных клеток и медиаторов при разных эндотипах ХОБЛ и БА требует разработки новых ЛС – антагонистов хемокиновых рецепторов (CXCR2), ингибиторов цитокинов, янус-киназы, селектина, р38 митоген-активированной протеинкиназы и др., которые потенциально могут быть эффективны при АСО с преобладанием фенотипа ХОБЛ или БА с воспалением не-T2 типа [61].

Заключение

За последние десятилетия были расширены и углублены представления об эндотипах и фенотипах БА и ХОБЛ. Многие исследования были сосредоточены на характеристике воспалительного профиля пациентов с БА и ХОБЛ, создании максимально персонализированной терапии. Сочетание астмы и ХОБЛ, представляющее собой континуум гетерогенных заболеваний дыхательных путей, имеет широкий спектр эндо- и фенотипов, отражающих различные патофизиологические механизмы двух обструктивных заболеваний. Вследствие отсутствия унифицированного определения и специфических биомаркеров диагностика АСО представляет определённую сложность. Тем не менее, в клинической практике пациенты с АСО встречаются достаточно часто, что определяет необходимость повышения осведомлённости врачей о разнообразных проявлениях сочетания БА и ХОБЛ для лучшего распознавания и назначения пациентам соответствующего лечения.

Поскольку пациенты с АСО часто исключаются из клинических исследований по поводу астмы и ХОБЛ, предлагаемые в настоящее время методы лечения АСО основаны преимущественно на экстраполированных данных об астме и ХОБЛ. Однако АСО является важной медицинской проблемой не только из-за его неблагоприятных последствий – более низкого качества жизни, более быстрого снижения функции лёгких, высоких медицинских расходов на лечение пациентов, но и потому, что

пациентам с АСО необходимо подбирать методы лечения в каждом конкретном случае.

Определение биомаркеров АСО является приоритетом исследований, способствующим выявлению новых и эффективных терапевтических подходов к АСО. Варианты лечения, основанные на понимании механизмов, ответственных за

воспалительные изменения дыхательных путей, нацеленные на эндотипы, вероятно, будут иметь наибольшую эффективность. Необходимы крупномасштабные исследования в определённых популяциях пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, которые смогут проложить путь к персонализированной терапии.

Литература

- GINA Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May, 2023. Available at: www.ginasthma.org.
- GOLD Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023. Updated January, 2023. Available at: www.goldcopd.org.
- Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol Int*. 2018; 67:165–171. doi:10.1016/j.alit.2018.02.002
- Dey S., Suji Eapen M., Chia C., et al. Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2022; 322(1):L64-L83. doi:10.1152/ajplung.00121.2021
- Mekov E., Nunez A., Sin D.D., et al. Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis*. 2021; 16:1783–1799. doi:10.2147/COPD.S312560
- Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD, and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). Updated 2015. [accessed on 1 March 2021]; Available online: <http://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-synd>.
- Leung C., Sin D.D. Asthma-COPD Overlap: What Are the Important Questions? *Chest*. 2021; 161:330–344. doi:10.1016/j.chest.2021.09.036
- Клинические рекомендации (проект). Хроническая обструктивная болезнь лёгких Межрегиональная общественная организация «Российское Респираторное Общество», 2023. https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf.
- Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med*. 2012; 18 (5): 716–725. doi:10.1038/nm.2678
- Новиков Д.К., Смирнова О.В. Иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы хронической обструктивной болезни лёгких. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2014; №2: 99–111.
- Koblizek V., Milenkovic B., Barczyk. A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur. Respir. J*. 2017; 49 (5): pii: 1601446. doi:10.1183/13993003.01446-2016
- Авдеев С.Н., Белевский А.С., Ежов А.В., и др. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования NIS CLOUD. *Пульмонология*. 2018; 28(4):411–423. doi:10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423
- 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
- Ищенко О.В., Сукало А.В. Недостаточность системы иммунитета при хронической обструктивной болезни лёгких. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2018; №1: 73–88.
- 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
- 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
- Adrish M., Anand M.P., Hanania N.A. Phenotypes of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap. *Immunol. Allerg. Clin. N. Am*. 2022; 42:645–655. doi:10.1016/j.iac.2022.04.009
- Barnes P.J. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (3): 531–45. doi:10.1016/j.jaci.2015.05.052
- Alsayed A.R., Abu-Samak M.S., Alkhatib M. Asthma-COPD Overlap in Clinical Practice (ACO_CP 2023): Toward Precision Medicine *J Pers Med*. 2023; 18;13(4):677. doi:10.3390/jpm13040677
- Ищенко О.В., Сукало А.В., Юпатова Т.Г. Иммунопатология хронической обструктивной болезни лёгких. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2018; №4: 43–49.
- Hiles S.A., Gibson P.G., McDonald V.M. Disease burden of eosinophilic airway disease: comparing severe asthma, COPD and asthma-COPD overlap. *Respirology*. 2021; 26:52–61. doi:10.1111/resp.13841
- Andrew Li et al. Eosinophilic endotype of chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences from asthma *Korean J Intern Med*. 2021; 36(6):1305–1319. doi:10.3904/kjim.2021.180
- Reddel H.K., Vestbo J., Agustí A., et al. Heterogeneity within and between physician-diagnosed asthma and/or COPD: NOVELTY cohort. *Eur. Respir. J*. 2021; 58:2003927. doi:10.1183/13993003.03927-2020
- Shirai T., Hirai K., Gon Y., et al. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7:134–145. doi:10.1016/j.jaip.2018.06.015
- Ding Q., Sun S., Zhang Y., et al. Serum IL-8 and VEGFA are two promising diagnostic biomarkers of asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15:357–365. doi:10.2147/COPD.S233461
- Gava G., Núñez A., Esquinas C., et al. Analysis of blood biomarkers in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and with Asthma-COPD Overlap (ACO). *COPD*. 2020; 17(3):306–310. doi:10.1080/15412555.2020.1761314
- Ghosh N., Choudhury P., Kaushik S.R., et al. Metabolomic fingerprinting and systemic inflammatory profiling of asthma COPD overlap (ACO). *Respir Res*. 2020; 21(1):126. doi:10.1186/s12931-020-01390-4
- Alsayed A.R., Abed A., Jarrar Y.B., et al. Alteration of the Respiratory Microbiome in Hospitalized Patients with Asthma-COPD Overlap during and after an Exacerbation. *J. Clin. Med*. 2023; 12:2118. doi:10.3390/jcm12062118
- Liang Y., Feng Y., Wu W., et al. microRNA-218-5p plays a protective role in eosinophilic airway inflammation via targeting delta-catenin, a novel catenin in asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2020; 50:29–40. doi:10.1111/cea.13498
- Hardin M., Cho M., McDonald M.L., et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur. Respir. J*. 2014; 44:341–350. doi:10.1183/09031936.00216013

31. Hobbs B.D., de Jong K., Lamontagne M., et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat. Genet.* 2017; 49:426–432. doi:10.1038/ng.3752
32. Papakonstantinou E., Savic S., Siebeneichler A., et al. A pilot study to test the feasibility of histological characterisation of asthma-COPD overlap. *Eur. Respir. J.* 2019; 5; 53(6):1801941. doi:10.1183/13993003.01941-2018
33. Al-Kassimi F.A., Alhamad E.H., Al-Hajjaj M.S. et al. Can computed tomography and carbon monoxide transfer coefficient diagnose an asthma-like phenotype in COPD? *Respirology.* 2017; 22: 322–328. doi:10.1111/resp.12902
34. 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
35. Karayama M., Inui N., Hideki Yasui H., et al. Physiological and morphological differences of airways between COPD and asthma-COPD overlap. *Sci. Rep.* 2019; 9:7818.
36. Tashkin D.P. Is it asthma, COPD, or something in between, and does it matter? *Respir. Care.* 2012; 57:1354–1356. doi:10.4187/respcare.01970
37. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32 (3): 356–392. doi:10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
38. Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D., et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J.* 2019 Jun 27;53(6):1901046. doi:10.1183/13993003.01046-2019
39. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 февраля 2023 г. №29. Об установлении Республиканского формуляра лекарственных средств на 2023 год. Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь, 24.02.2023, 8/39566.
40. Barnes P.J. Glucocorticosteroids. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 237:93–115. doi:10.1007/164_2016_62
41. Dransfield M.T., Crim C., Criner G.J. et al. Risk of exacerbation and pneumonia with single-inhaler triple versus dual therapy in IMPACT. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 18 (5): 788–798. doi:10.1513/Annal-ATS.202002-096OC
42. Williams N.P., Coombs N.A., Johnson M.J. et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 313–322. doi:10.2147/COPD.S121389
43. 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 [Accessed: July 11, 2022].
44. Chalmers J.D., Laska I.F., Franssen F.M.E., 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. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., и др. Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике. *Пульмонология.* 2023; 33 (1): 109–118. doi:10.18093/0869-0189-2023-33-1-109-118
46. 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
47. Ishiura Y., Fujimura M., Ohkura N., et al. Effect of triple therapy in patients with asthma-COPD overlap. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019; 57: 384–392. doi:10.5414/CP203382
48. Kozler E, Lotem Z, Elgarushe M, Torgovicky R, Cohen R, Cohen HA, et al. RCT of Montelukast as Prophylaxis for Upper Respiratory Tract Infections in Children. *Pediatrics.* 2012; 129(2):e285-90. doi:10.1542/peds.2011-0358
49. Brodli M., Gupta A., Rodriguez-Martinez C. E., et al. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochr. Database. Syst. Rev.* 2015; CD008202. doi:10.1002/14651858.CD008202.pub2
50. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020; 55:1901136. doi:10.1183/13993003.01136-2019
51. Copertino D.C., Duarte R.R., Powell T.R., et al. Montelukast drug activity and potential against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2021; 93(1): 187–189.
52. Ищенко О.В. Антилейкотриеновая стратегия снижения последствий гипервоспалительной реакции при COVID-19. *Рецепт.* 2022; Т. 25, №5: 674–685.
53. Jong Hoo Lee, Hyun Jung Kim, Yee Hyung Kim. The effectiveness of anti-leukotriene agents in patients with COPD: a systemic review and meta-analysis. *Lung* 193.4 2015: 477-486. doi:10.1007/s00408-015-9743-5
54. Azarogoon A., Kharazmkia A., Kordalivand N. et al. A Double-blind Randomized Controlled Trial on the Effects of Montelukast on the Serum Level of Inflammatory Factors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Shiraz E-Med J.* 2021; 22(6):e104239. doi:10.5812/semj.104239
55. Rubinstein I., Whitten B., Heneghan M., et al. Visits to Emergency Department and Urgent Care Facility by Inner-City Chicago Veterans with Asthma-COPD Overlap Who Are Treated with Montelukast for 2 Years. *American J of Resp and Critical Care Medicine* 2018; 197:A1360.
56. Hanania N.A., Chipps B.E., Griffin N.M., et al. Omalizumab effectiveness in asthma-COPD overlap: Post hoc analysis of PROSPERO. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 2019; 143:1629–1633. e1622. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.032
57. Gibson P.G., Yang I.A., Upham J.W. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 390(10095):659–668. doi:10.1016/S0140-6736(17)31281-3
58. Kew K.M., Undela K., Kotorts I., et al. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* CD002997, 2015. doi:10.1002/14651858.CD002997.pub4
59. Nesterovska O., Stupnytska G., Fediv O., et al. Effectiveness of long-term treatment with erythromycin in patients with asthma-COPD overlap syndrome (Abstract). *Eur Resp J* 54, Suppl 63: PA4234, 2019. doi:10.1183/13993003.congress-2019.PA4234
60. Tavares L.P., Peh H.Y., Tan W.S.D., et al. Granulocyte-targeted therapies for airway diseases. *Pharmacological Research.* 2020; 157:104881. doi:10.1016/j.phrs.2020.104881
61. Tavares L.P., Galvão I., Ferrero M.R. Novel Immunomodulatory Therapies for Respiratory Pathologies. *Comprehensive Pharmacology.* 2022; 554–594. doi:10.1016/B978-0-12-820472-6.00073-6

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 12.07.2023.