

# Перехрест бронхіальна астма / хронічне обструктивне захворювання легень

**Хворі зі стійкою обструкцією дихальних шляхів (ДШ), які мають ознаки як бронхіальної астми (БА), так і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), формують окрему когорту пацієнтів, об'єднаних терміном «астма / ХОЗЛ перехрест» (АХП) [1, 2]. На сьогодні поняття АХП залишається незрозумілим, що зумовлено недостатньою кількістю досліджень із вивчення цього стану. Причин декілька. Це, передусім, й відсутність чіткого визначення АХП, що перешкоджає належному вивченню його дослідниками; крім того, до клінічних випробувань залучають так звані «чисті» популяції хворих на БА або ХОЗЛ. Пацієнти з АХП залишаються поза межами наукових експериментів. Включення ж цієї когорти пацієнтів у дослідження є критичним для розуміння АХП, бо й досі неясно, чи є кардинальна різниця між АХП та астмою та ХОЗЛ, чи змінює такий діагноз підходи до лікування та чи відрізняються наслідки АХП від наслідків астми чи ХОЗЛ.**

Незважаючи на певну невизначеність, АХП, імовірно, є насправді унікальною нозологічною одиницею. На користь цього свідчить низка факторів. По-перше, запропоновані діагностичні критерії та потенційні біомаркери АХП і «чистих» БА чи ХОЗЛ різняться між собою [4]. По-друге, наявність АХП впливає на вибір тактики лікування, що відображено в чинній настанові з лікування ХОЗЛ, де пацієнтам лише із симптомами ХОЗЛ рекомендується монотерапія  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії (БАТД), тоді як до лікування пацієнтів із ХОЗЛ з астматичним компонентом додається інгаляційний кортикостероїд (ІКС). І нарешті, схоже, що наслідки АХП гірші, як порівняти з такими БА чи ХОЗЛ, та пов'язані з частішими загостреннями, гіршою якістю життя, швидшим зниженням функції легень, вищою смертністю та частішим зверненням за медичною допомогою [4-6]. Цей огляд охоплює поширеність / природний перебіг, механізм виникнення, зовнішні фактори впливу, потенційні біомаркери, запропоновані критерії та підходи до лікування АХП.

## Еволюція визначення

Складнощі з визначенням АХП, імовірно, зумовлені тим, що це захворювання відображає цілий спектр фенотипів/ендотипів. Сьогодні немає єдиної думки щодо формулювання поняття АХП, тому й відсутнє загальноприйняте визначення. Для того щоб спробувати його сформулювати, необхідно спочатку визначити та зрозуміти поняття БА та ХОЗЛ.

Астма – це хронічне захворювання малих та великих ДШ, яке характеризується запаленням, оборотною обструкцією та гіперреактивністю бронхів [1, 3]. Зазвичай БА спостерігається в дитячому та молодому віці й поширена в пацієнтів з алергічними захворюваннями. Це гетерогенне захворювання з різними фенотипами/ендотипами (наприклад, астма фізичного зусилля, аспірин-індуковане респіраторне захворювання, алергічна та еозинофільна астма). Хоча в більшості випадків функція легень зазвичай нормалізується між епізодами, у частини пацієнтів згодом формується стійка обструкція, особливо у хворих, які отримують субоптимальне лікування.

Як і астма, ХОЗЛ також є запальним респіраторним розладом, але здебільшого малих ДШ [2, 3]. Пацієнти мають стійкі респіраторні симптоми та обмеження прохідності ДШ (співвідношення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду ( $ОФВ_1$ ) до форсованої життєвої ємності легень ( $ФЖЄЛ$ ) після використання бронходилататора  $<0,7$ ). Указане захворювання зазвичай діагностується в осіб похилого віку з тривалим досвідом куріння. ХОЗЛ має 2 основні фенотипи (хронічний бронхіт та емфізема) і є прогресуючим, незважаючи на лікування.

Особливо важко відрізнити астму від ХОЗЛ у курців та в пацієнтів похилого віку. Деякі з них повністю відповідають критеріям одного з діагнозів, однак є когорта хворих, в яких спостерігається перехрест ознак, характерних для кожного з цих захворювань, що підвищує вірогідність АХП.

Дотепер незрозуміло, яким чином правильно визначити АХП: базуючись на клінічних ознаках, біомаркерах чи їх комбінації. Глобальна ініціатива з боротьби з бронхіальною астмою 2018 р. (GINA) та Глобальна ініціатива з боротьби з ХОЗЛ (GOLD) не надали чіткого визначення АХП, але натомість внесли клінічні критерії [1, 2]. У GINA та GOLD АХП характеризується стійким обмеженням прохідності ДШ із кількома ознаками, зазвичай або асоційованими з астмою, або характерними для ХОЗЛ.

У 2016 р. експертна група запропонувала прийнятну відправну точку для визначення АХП, використовуючи великі та малі критерії [7]. Нижче ця інформація буде розглянута більш детально.

## Поширеність та природний перебіг

Оскільки чіткого визначення АХП немає, реальна поширеність захворювання залишається невідомою, хоча повідомляється, що вона становить 12-61% пацієнтів із захворюваннями нижніх ДШ [7]. Діагноз, який залежить від віку, найчастіше встановлюється пацієнтам літнього віку та курцям [3]. Van Boven та співавт. встановили, що порівняно з хворими на ХОЗЛ ( $n=22\,778$ ) пацієнтами з АХП ( $n=5093$ ) частіше були жінки, особи молодого віку, ті, що менше піддавалися впливу куріння та частіше мали такі супутні патології, як алергічний риніт, тривожність, гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба та остеопороз [8].

Щодо прогнозу, то в ході Копенгагенського дослідження захворювань серця (Copenhagen City Heart Study) ( $n=8382$ ) було встановлено, що пацієнти з АХП та астмою з пізнім початком мали більш високі показники зниження  $ОФВ_1$  та більшу кількість загострень із гіршим прогнозом [5]. Водночас Cosío та співавт. у своєму дослідженні виявили, що когорта пацієнтів з АХП представлена переважно чоловіками, які отримували ІКС і мали кращий річний прогноз, ніж пацієнти з ХОЗЛ із подібною клінічною картиною. Значна розбіжність у результатах цих досліджень ще більше наголошує необхідність кращого визначення та стратифікації АХП [9].

## Механізм захворювання

Імовірно, перехрест, який клінічно спостерігається при АХП, пов'язаний із перекриттям основних запальних патфізіологічних механізмів БА та ХОЗЛ [3]. Традиційно запалення, пов'язане

з астмою, вважається опосередкованим Т2-високими цитокінами. Однак деякі пацієнти (з найтяжчим або неконтрольованим перебігом захворювання) не реагують на терапію, націлену на Т2-високі цитокіни. Вважається, що запалення в цій категорії пацієнтів має нейтрофільне або олігогранулоцитарне походження.

Водночас запалення на тлі ХОЗЛ зазвичай опосередковане нейтрофілами. Однак з'являється все більше доказів на користь наявності Т2-високого фенотипу запалення в деяких пацієнтів із ХОЗЛ. Еозинофіли (у мокроті, рідині, отриманій після бронхоальвеолярного лаважу, та тканині легень) виявлялися в 15-40% пацієнтів зі стабільною ХОЗЛ [10-12]. Крім того, кластерний аналіз Ghebre та співавт., які вивчали мокротиння пацієнтів із ХОЗЛ, виявив 3 його основні типи: з переважанням астми (еозинофільний), з переважанням ХОЗЛ (змішаний еозинофільний та нейтрофільний) та АХП (нейтрофільний). [13] Ці висновки ще більше наголошують на необхідності вивчення запального середовища при АХП.

Згадана вище неоднорідність запалення слизової при астмі та ХОЗЛ, імовірно, проявляється різними клінічними фенотипами, які спостерігаються при обох захворюваннях.

## Зовнішні фактори впливу

Безумовно, механізми, що лежать в основі запалення, впливають на розвиток АХП, але свою роль у цьому можуть відігравати й такі фактори, як куріння, інфекції, полотноанти й дієта [3]. Найкраще вивчений вплив сигаретного диму та тютюну.

Хоча куріння є вагомим чинником розвитку ХОЗЛ, ця звичка притаманна й хворим на астму [14]. Невідомо, чи призводить куріння у хворих на БА до незворотного ремоделювання ДШ, як це відбувається при ХОЗЛ. Зауважимо, навіть при ХОЗЛ вплив аналогічної кількості тютюну не обов'язково веде до однакового зниження функції легень у всіх пацієнтів [3, 15]. Крім того, куріння не тільки спричинює посилення симптомів у астматиків, але й супроводжується зниженням чутливості до кортикостероїдів [16-18]. В активних курців зазначається більш швидке щорічне зниження функції легень, яке можна пригальмувати, відмовившись від шкідливої звички [19]. Наразі невідомо, чи мають астматики-курці, в яких захворювання переростає в АХП, той же фенотип, що й некурці з БА [3].

Відомо, що забруднення повітря асоційоване з розвитком астми та ХОЗЛ, однак його роль у розвитку АХП невідома [3]. У своєму дослідженні за участю дорослих пацієнтів із БА ( $n=6040$ ) То зі співавт. виявили, що підвищення кумулятивного

впливу дрібних твердих часток та озону пов'язане з майже втричі більшим ризиком розвитку АХП [20].

## Потенційні біомаркери

Для ідентифікації АХП корисними можуть бути 2 біомаркери: сироватковий периостин (СП) та YKL-40 (табл. 1). Периостин – це білок позаклітинного матриксу, який у великій кількості експресується при алергічних захворюваннях [21, 22]. YKL-40 – це глікопротеїн, який секритується клітинами епітелію ДШ у разі запалення та виявляється при ХОЗЛ [21, 22]. У дослідженні японських пацієнтів з астмою ( $n=177$ ), АХП ( $n=115$ ) та ХОЗЛ ( $n=61$ ), Shirai та співавт. виявили, що рівень СП підвищується як при БА, так і при АХП, але не при ХОЗЛ [22]. У свою чергу, рівень YKL-40 підвищується при ХОЗЛ та АХП, але не при БА. До того ж відсоток пацієнтів із високим рівнем СП та YKL-40 значно вищий при АХП, ніж при астмі чи ХОЗЛ. Ці результати дають підстави припустити, що АХП має ознаки як БА (Т2-високе запалення), так і ХОЗЛ (нейтрофільне запалення), відповідно, комбінована оцінка цих двох біомаркерів може допомогти в діагностиці АХП.

Однак згідно з Izuohara та Barnes рівні СП і YKL-40 не завжди підвищуються при астмі чи ХОЗЛ [21]. Таким чином, периостин та YKL-40 є, імовірно, біомаркерами БА та ХОЗЛ, а не їхніх підтипів. Крім того, учені, посилаючися на висновки Shirai та співавт., указують на те, що комбінована оцінка цих двох біомаркерів недостатня для точної діагностики АХП [22].

Щодо іншого можливого біомаркера, Iwamoto та співавт. встановили, що рівень ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (запальна молекула нейтрофільного походження), був значно вищим у мокротинні пацієнтів з АХП порівняно з хворими на БА та ХОЗЛ, що вказує на потенційну користь виділення АХП в окрему нозологічну одиницю [23].

Тож необхідні подальші дослідження для уточнення корисності комбінованої оцінки СП і YKL-40 при АХП, а також для пошуку інших потенційних біомаркерів, таких як ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів.

## Запропоновані критерії АХП

Незважаючи на відсутність формального визначення, є принаймні загальна згода щодо деяких ключових особливостей АХП. У деяких країніях (зокрема, у Чехії, Австралії, Японії та Іспанії) організації, що спеціалізуються на пульмонології, опублікували діагностичні критерії АХП, кожні з яких дещо різняться [4]. У 2016 р. всесвітня експертна панель, до складу якої увійшли вузькі фахівці

	СП	Сироватковий YKL-40
БА	Високий	Низький
ХОЗЛ	Низький	Високий
АХП	Високий	Високий

Таблиця 2. Запропоновані великі та малі критерії АХП

Великі критерії	Малі критерії
Стійке обмеження прохідності ДШ у пацієнтів віком $\geq 40$ років	Атопія або алергічний риніт в анамнезі
10 пачко/років куріння або еквівалентного впливу забрудненого повітря	$\uparrow$ ОФВ <sub>1</sub> $\geq 200$ мл та на 12% від базових значень після проби з бронхолітиком під час $\geq 2$ відвідувань
БА у віці до 40 років або збільшення ОФВ <sub>1</sub> понад 400 мл після проби з бронхолітиком	Кількість еозинофілів периферичної крові $\geq 300$ кл

та лікарі загальної практики з Північної Америки, Західної Європи та Азії, дійшла висновку, що для визнання АХП унікальною нозологічною одиницею потрібне загальновизнане визначення (навіть недосконале) [7]. Комісія запропонувала робоче визначення, що складається з великих та малих критеріїв (табл. 2). Експерти визначили 3 великі критерії, які мають бути присутні для встановлення діагнозу АХП. До них належать: стійке обмеження прохідності ДШ (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ після використання броходилатора  $< 0,7$  або нижня границя норми) у пацієнтів не молодших за 40 років; щонайменше 10 пачко/років куріння або еквівалентного впливу забрудненого повітря в приміщенні чи на відкритому повітрі (наприклад, біомаси); задокументована історія астми у віці до 40 років або збільшення ОФВ<sub>1</sub> понад 400 мл після проби з бронхолітиком. Експерти також запропонували 3 малі критерії, з яких для діагностики достатньо наявності хоча б одного, а саме: задокументована історія атопії або алергічного риніту, збільшення ОФВ<sub>1</sub> принаймні на 200 мл та на 12% від базових значень після проби з бронхолітиком під час  $\geq 2$  відвідувань або кількість еозинофілів периферичної крові не менше 300 клітин/мл. Хоча дане визначення є довільним та потребує валідації, воно дає

можливість клініцистам краще діагностувати АХП та допомагати науковцям розробляти дослідження з вивчення АХП.

#### Піхогоди до лікування

До сьогодні немає чіткого терапевтичного підходу для ведення пацієнтів з АХП. У клініцистів фактично відсутня наукова інформація, необхідна для надання конкретних рекомендацій щодо лікування, оскільки популяційні дослідження за участю пацієнтів з АХП ще не проводилися [4]. З огляду на це, прийняття клінічних рішень щодо терапії АХП базується на суб'єктивному баченні клініцистом, які симптоми переважають у пацієнта – БА чи ХОЗЛ [3]. Далі лікарям залишається обирати тактику лікування без обґрунтованих доказів ефективності в цій специфічній групі пацієнтів.

Проте, незважаючи на вищезазначене, є розумні підходи за замовчуванням, які треба враховувати. Це відмова від куріння та легенева реабілітація за показаннями [3]. Крім того, дуже важливою для пацієнтів із потенційним АХП, з огляду на їхню схильність до підвищеної захворюваності, є вакцинація (від грипу та пневмококової пневмонії).

Згідно з Postma та співавт. рекомендований за замовчуванням підхід до терапії в разі АХП полягає в початковому

лікуванні астми (зазвичай за допомогою ІКС), при цьому покрокова терапія передбачає додавання БАТД, або мускаринового антагоніста тривалої дії (МАТД), або комбінації БАТД/ МАТД, можливо, раніше, ніж це показано при БА [10]. Згадувана експертна панель 2016 року вважає комбінацію ІКС із БАТД доцільною для пацієнтів з АХП, особливо при підвищенні еозинофілів у сироватці крові або мокротинні. Ці рекомендації підкріплює дослідження Pascoe та співавт., які виявили, що короткочасні переваги ІКС для хворих на ХОЗЛ вищі для пацієнтів із фенотипом Т<sub>2</sub>-високих цитокінів (на що вказують підвищені показники еозинофілів у крові  $\geq 2\%$ ) [24]. Аналогічно, Siddiqui та співавт. встановили, що еозинофілія периферичної крові у хворих на ХОЗЛ асоціювалася зі сприятливою реакцією на терапію ІКС та БАТД [25]. Імовірно, що пацієнти з АХП можуть мати подібні переваги. Оскільки є певні ризики при застосуванні БАТД у хворих на астму, наявність астматичного компонента потребує одночасного використання ІКС [26]. Однак занепокоєність викликають можливі несприятливі наслідки на тлі використання ІКС (особливо надмірному), оскільки ІКС асоціюються з підвищеним ризиком розвитку пневмонії у хворих на ХОЗЛ [27].

Щодо МАТД, то хоча традиційно цей клас препаратів використовувався в основному для лікування ХОЗЛ, він також має доведений терапевтичний ефект у покроковій терапії астми. Peters та співавт. встановили, що додавання тіотропію до комбінації БАТД та ІКС покращувало симптоми та функцію легень у пацієнтів із неконтрольованою астмою [3, 28]. До того ж корисними в пацієнтів з атопією можуть бути модифікатори лейкотрієну.

У лікуванні пацієнтів із потенційним діагнозом АХП доцільно уникати монотерапії БАТД або МАТД. Натомість треба застосовувати ІКС, аби не просто маскувати симптоми терапією БАТД або МАТД, але й належним чином лікувати запальний процес, який лежить в основі захворювання. Отже, доти, поки не будуть проведені адекватні терапевтичні випробування, доцільно розглядати раннє додавання БАТД та/або МАТД до ІКС при АХП, при цьому враховуючи при виборі лікарських засобів їхні можливі несприятливі ефекти.

#### Висновок

На сьогодні відсутнє загальноприйняте визначення АХП, однак воно необхідне для проведення великих досліджень, наприклад таких потенційних сфер, як визначення біомаркерів АХП, а також фенотипів та ендотипів. Крім того, необхідно вивчити ефективність сучасних методів терапії (ІКС, БАТД та МАТД) разом з іншими лікарськими засобами, які продемонстрували переваги при астмі та/або ХОЗЛ (наприклад, біологічні препарати та рофлуміласт [інгібітор фосфодіестерази]) [29-33]. Оскільки, за даними медичної статистики, АХП має високу поширеність і призводить до збільшення показників захворюваності/смертності та використання медичних послуг, подальші дослідження цієї патології, безумовно, є обґрунтованими.

Список літератури знаходиться в редакції.

Generoso A., Oppenheimer J. Asthma/Obstructive Pulmonary Disease Overlap. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2020;20(1):43-47. doi: 10.1097/ACI.0000000000000596.

Реферативний переклад з англ. Ганни Кирпач



# Здоров'я<sup>®</sup> України<sup>®</sup>

## МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

На нашому порталі

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

електронні версії всіх медичних видань ВД «Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні та всі тематичні номери