

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ПЕРЕКРЕСТА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Ж. Миронова, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Всеволодская,
В. Белаш,
В. Трофимов, доктор медицинских наук, профессор,
А. Улитина, кандидат медицинских наук,
С. Пчелина, доктор биологических наук,
М. Дубина, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
С. Горбунков, кандидат медицинских наук,
А. Акопов, доктор медицинских наук, профессор
 Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова
E-mail: zhanmir@mail.ru

В клинической практике бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) легко различимы, однако наличие у больного синдрома перекреста БА и ХОБЛ вызывает трудности как в диагностическом, так и в лечебном аспектах. Фенотип перекрестного синдрома (ПС) БА и ХОБЛ характеризуется более серьезным прогнозом, чем изолированные заболевания БА или ХОБЛ. Для ПС характерно сочетание эозинофильного и нейтрофильного воспаления в дыхательных путях, сопровождающегося выраженной обструкцией дистальных бронхов и бронхоспазмом. Пациенты с ПС представляют собой популяцию, отличающуюся от больных БА, ХОБЛ, и выделение таких лиц в особую группу представляется обоснованным и целесообразным с позиции патофизиологии, клиники и терапии.

Ключевые слова: пульмонология, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, перекрестный синдром.

Перекрестный синдром (ПС) бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и рядом симптомов, которые обычно связаны с БА, а также симптомами, характерными для ХОБЛ. Встречаемость ПС среди обструктивных заболеваний дыхательных путей составляет 15–25%. Распространенность ПС в США – 2,4%, в Латинской Америке – 1,8%, в Республике Корея – 2,3% [1, 2]. В Польше встречаемость ПС у пациентов с ранее установленным диагнозом БА или ХОБЛ – 15–25%, а у пациентов с недифференцированными обструктивными заболеваниями легких, направляемых к пульмонологу, – до 55% [3, 4]. В России статистических данных о распространенности ПС пока нет.

В основе развития многих заболеваний лежат разные механизмы, в том числе нарушение внутриутробного развития плода. Эта гипотеза распространяется и на БА: дефицит витамина D у плода ассоциирован с риском развития БА. Возможно, данный механизм играет роль и в возникновении ПС [5]. Одним из предикторов развития БА является дисфункция мелких бронхов, которая может иметь место у детей уже через

1 мес после рождения [4]. Но остается неизученным вопрос, сходные ли механизмы лежат в основе изменений на уровне дистальных дыхательных путей при ХОБЛ и БА. С. Galban и соавт. показали, что изменения дистальных бронхов зависят от тяжести ХОБЛ; предоставлены убедительные доказательства того, что сужение и облитерация мелких бронхов предшествуют развитию эмфиземы при ХОБЛ. Кроме того, патология дистальных бронхов может способствовать развитию ХОБЛ, а проксимальных бронхов – формированию БА [6]. У пациентов с ПС, по данным компьютерной томографии, чаще выявляются воздушные ловушки, чем при ХОБЛ [7–16], что свидетельствует о неполном опорожнении альвеол во время выдоха и последующем формировании легочной гиперинфляции.

Для постановки диагноза ПС, согласно испанским рекомендациям (2012), пациент с ХОБЛ должен соответствовать 2 большим критериям или 1 большому и 2 малым. Большие критерии: прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) >400 мл и >15%, эозинофилия мокроты или ранее диагностированная БА; малые – увеличение уровня IgE в сыворотке крови; атопия в анамнезе; прирост $ОФВ_1$ >200 мл и >12% по крайней мере в 2 измерениях [7].

Созданный научными комитетами GINA и GOLD (2014) документ, посвященный ПС, – большое подспорье в диагностике данного состояния. Однако существует необходимость изучения терапевтических подходов к ведению больных ПС, поскольку ранее такие пациенты систематически исключались из клинических исследований [17, 18].

В рамках ПС, вероятно, существует большое количество фенотипов, которые должны быть подробно описаны на основании клинических, патофизиологических и генетических факторов [10].

В частности, S. Luie и соавт. выделяют 2 фенотипа ПС; 1-й – это БА с частично обратимой бронхообструкцией с эмфиземой или без нее или со снижением диффузионной способности оксида углерода (DL_{CO}), 2-й – это ХОБЛ с эмфиземой в сочетании с обратимой или частично обратимой бронхообструкцией, наличием экзогенной аллергии или без нее и снижением DL_{CO} [19].

Согласно «голландской гипотезе», возникновение ПС обусловлено наличием БА и гиперреактивности бронхов, и эти факторы предрасполагают в дальнейшем к развитию ХОБЛ. БА, ХОБЛ, хронический бронхит и эмфизема легких представляют собой разные проявления (или компоненты) одного заболевания дыхательных путей, и эти компоненты находятся под влиянием эндогенных и экзогенных факторов [20].

Для ПС характерны более частые обострения, быстрое прогрессирование заболевания, низкое качество жизни и более высокая смертность, чем при изолированных БА и ХОБЛ [21].

На кафедре терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проводится исследование ПС. Обследован 31 пациент с сочетанием БА и ХОБЛ без онкопатологии. Это – жители северо-западного региона России старше 40 лет, европеоиды, не связанные узами родства. Группу контроля составили 32 человека в возрасте старше 40 лет, не имеющие в анамнезе хронических заболеваний дыхательной системы, без аллерго- и онкопатологии и не являющиеся курильщиками на момент обследования. Всем больным проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование, включающее в себя применение общеклинических методов, цитологическое исследование мокроты, спирографию, эхокардиографию (ЭхоКГ). Диагностика ПС

осуществлялась на основании Испанских диагностических критериев (2012), а также документа Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and ACOS (2014).

Средний возраст пациентов с ПС – $63,70 \pm 9,83$ года. Мужчин было больше – 17 (55%), чем женщин – 14 (45%). Дебют БА у больных ПС состоялся в возрасте $41,20 \pm 15,71$ года. Длительность ПС составила 18 (9; 33) лет. Отягощенную наследственность по заболеваниям органов дыхания имели 13 (42%) больных. При анализе клинико-патогенетических фенотипов БА 26 (74%) пациентов с ПС имели смешанный вариант – сочетание аллергической и инфекционно-зависимой БА. Согласно классификации ХОБЛ (GOLD, 2015), 27 (87%) пациентов относились к группе D. Все пациенты с ПС были стратифицированы согласно критериям рефрактерности, разработанным Американским торакальным обществом (ATS, 2000); при этом терапевтически резистентная БА выявлена у 9 (29%) пациентов с ПС.

Профессиональные вредности отмечены у 13 (42%) пациентов. Факт табакокурения в анамнезе имели 17 (55%) пациентов, из них 10 (59%) – мужского пола. Индекс курильщика составил в среднем 9 пачко-лет. Высокий индекс курильщика был у пациентов более молодого возраста ($r = -0,395$; $p = 0,031$) и ассоциировался с макрофагальной реакцией в мокроте ($r = 0,405$; $p = 0,04$). Известно, что курение негативно влияет на лиц обоих полов, особенно на беременных женщин. Курение матери во время беременности приводит к нарушению внутриутробного развития плода.

Измененная экспрессия многих генов, в том числе кодирующих ксенобиотик-метаболизирующие энзимы, которая возникает как результат воздействия фактора курения на развитие легких у плода, при рождении может быть ассоциирована с персистирующим воспалением, а в будущем – с ремоделированием бронхов и развитием БА и ХОБЛ [4, 5]. Этот механизм рассматривается как один из факторов формирования ПС. Известно, что курение – одна из причин развития окислительного стресса. Существует гипотеза, что низкий уровень эндогенных антиоксидантов (витамина Е и селена) способствует прогрессированию ХОБЛ и может быть актуальным также и для ПС [22].

В нашем исследовании выявлено, что среднее число госпитализаций и обострений у больных ПС составило ≥ 2 раз в год. Среднесуточная доза ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) в пересчете на беклометазона дипропионат – $998,00 \pm 93,55$ мкг. За период госпитализации длительностью внутривенного введения ГКС – 10 (8; 13) дней, а среднесуточная доза внутривенных ГКС в пересчете на преднизолон – $39,7$ (33,75; 45,0) мг. По данным функции внешнего дыхания, среднее значение $ОФВ_1$ у больных ПС – $51,70 \pm 21,28\%$ от должного. Пациенты имели бронхообструкцию на уровне дистальных бронхов с бронхоспазмом умеренной и резкой выраженности. По данным литературы, гиперреактивность бронхов типична для пациентов с БА; кроме того, она является фактором риска развития ХОБЛ и наблюдается, по некоторым данным, у 70% больных ХОБЛ [23, 24]. Возрастание степени гиперреактивности бронхов как при БА, так и при ХОБЛ ассоциировано с большей выраженностью симптомов и ведет к прогрессирующему снижению $ОФВ_1$. Некоторые авторы предлагают использовать провокационные тесты с гистамином, маннитолом или гипертоническим солевым раствором для диагностики ПС у пациентов с ХОБЛ [25].

В нашем исследовании из сопутствующих заболеваний у пациентов преобладала кардиальная патология, в частности гипертоническая болезнь, преимущественно III стадии –

у 19 (61%) обследованных. Среднее давление в легочной артерии составило $31,90 \pm 7,89$ мм рт. ст.; легочная гипертензия и формирование легочного сердца выявлены у 12 (39%) пациентов с ПС. При оценке характера воспаления у пациентов с ПС отмечен лейкоцитоз (среднее содержание лейкоцитов – $9,31 \pm 3 \cdot 10^9$ /л) и нейтрофилия (среднее содержание нейтрофилов – $6,87 \pm 2,9 \cdot 10^9$ /л) в периферической крови. В мокроте у больных ПС наблюдалась как нейтрофилия (39,90 \pm 11,76%), так и эозинофилия (18,3 \pm 8,4%), что свидетельствовало о смешанном характере воспаления в дыхательных путях. Антибактериальную терапию во время госпитализации получали 16 (52%) больных; при этом пневмонии в анамнезе были у 26 (74%) больных.

Связь ПС с нейтрофильным воспалением отражена и в литературе. В качестве возможных биомаркеров ПС изучался нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), который экспрессируется нейтрофилами и эпителиальными клетками респираторного тракта. Повышение уровня NGAL в мокроте ассоциировано с нейтрофильным воспалением или повреждением эпителия дыхательных путей, что может рассматриваться в качестве маркера при ПС [26]. В качестве потенциальных маркеров исследовались также сурфактант А (SP-A) и миелопероксидаза (MPOs). При ПС по сравнению с БА отмечен более высокий уровень MPOs в мокроте и SP-A в плазме крови [27].

Большее число обострений ассоциировалось с увеличением концентрации фибриногена ($r = 0,551$; $p = 0,003$) как проявлением более выраженного воспаления, большими дозой внутривенных ГКС ($r = 0,409$; $p = 0,025$) и длительностью введения парентеральных ГКС ($r = 0,475$; $p = 0,008$), а также с эритроцитозом крови ($r = 0,373$; $p = 0,042$) как проявлением гипоксемии на фоне развития дыхательной недостаточности. Увеличение эозинофильного воспаления в мокроте было ассоциировано со снижением скоростных показателей спирометрии, свидетельствующих о более выраженной бронхообструкции ($r = -0,396$; $p = 0,05$). В связи с более выраженной бронхообструкцией, проявляющейся снижением $ОФВ_1$, % ($r = -0,573$; $p = 0,001$), максимальной объемной скорости выдоха на уровне 50% форсированной жизненной емкости легких – $МОС_{50}$ ($r = -0,452$; $p = 0,014$) и индекса Тиффно, % ($r = -0,371$; $p = 0,047$), пациентам требовалось назначение больших доз ингаляционных ГКС. Кроме того, более поздний дебют БА при ПС был ассоциирован с менее выраженным бронхоспазмом на уровне дистальных бронхов, проявлявшимся снижением прироста $МОС_{50}$ после бронхолитика по данным функции внешнего дыхания ($r = -0,412$; $p = 0,024$).

Таким образом, в результате исследования обнаружилось, что для фенотипа ПС характерны следующие особенности:

- дебют БА смешанного генеза (аллергический и инфекционно-зависимый клинико-патогенетические варианты) в среднем возрасте;
- сочетание эозинофильного и нейтрофильного воспаления в дыхательных путях с выраженной обструкцией, включая дистальные бронхи, и бронхоспазмом;
- высокий индекс курильщика является фактором риска развития ПС в более молодом возрасте;
- для ПС характерны сочетание с артериальной гипертензией как проявление гипертонической болезни, а также легочная гипертензия.

Несмотря на активизировавшиеся в последние годы усилия исследователей из разных стран, до сих пор еще не выявлены четкие клинические и патофизиологические признаки ПС, и ввиду отсутствия единых критериев его диагностика остается крайне неудовлетворительной. Необходимо подчер-

кнуть значимость ПС и необходимость его дальнейшего изучения — ведь этот синдром, существенно снижающий качество жизни многих пациентов, является серьезной не только медицинской, но и социальной проблемой. Одна из важнейших целей изучения данного патологического состояния — поиск предикторов, способствующих его развитию. В связи с общими факторами риска развития БА и ХОБЛ, вероятно, вскоре станет возможным понимание причин прогрессирующего ухудшения функции легких при ПС и будут найдены способы эффективного терапевтического воздействия на них.

Литература

- Menezes A., de Oca M., Perez-Padilla R. et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma // *Chest*. – 2014; 145: 297–304.
- Chung J., Ae Kong K., Lee J. et al. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome // *Int. J. COPD*. – 2014; 9: 795–804.
- Kelly A., Bowen H., Jee Y. et al. The glucocorticoid receptor beta isoform can mediate transcriptional repression by recruiting histone deacetylases // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008; 121 (1): 203.
- Pleasant R., Ohar J., Croft J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma: patient characteristics and health impairment // *COPD*. – 2014; 11: 256–66.
- Sharma S., Chhabra D., Kho A. et al. The genomic origins of asthma // *Thorax*. – 2014; 69 (5): 481–7.
- Galban C., Han M., Boes J. et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression // *Nat. Med.* – 2012; 18 (11): 1711–5.
- Soler-Cataluna J., Cosio B., Izquierdo J. et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD // *Arch. Bronconeumol.* – 2012; 48 (9): 331–7.
- Contoli M., Baraldo S., Marku B. et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010; 125 (4): 830–7.
- Soriano J., Davis K., Coleman B. et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom // *Chest*. – 2003; 124 (2): 474–81.
- Hardin M., Silverman E., Barr R. et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma // *Respir. Res.* – 2011; 12: 127.
- Miravittles M., Soriano J., Ancochea J. et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status // *Respir. Med.* – 2013; 107: 1053–60.
- Shaya F., Dongyi D., Akazawa M. et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population // *Chest*. – 2008; 134 (1): 14–9.
- Weatherall M., Travers J., Shirtcliffe P. et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis // *Eur. Respir. J.* – 2009; 34 (4): 812–8.
- Guerra S. Overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2005; 11 (1): 7–13.
- Buist A. Similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease: treatment and early outcomes // *Eur. Respir. J. Suppl.* – 2003; 39: 30–5.

16. Kauppi P., Kupiainen H., Lindqvist A. et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life // *J. Asthma*. – 2011; 48 (3): 279–85.

17. GINA-GOLD. Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), 2014.

18. Postma D., Reddel H., ten Hacken N. et al. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences // *Clin. Chest. Med.* – 2014; 35: 143–56.

19. Louie S., Zeki A., Schivo M. et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2013; 6: 197–219.

20. Nakawah M., Hawkins C., Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome // *J. Am. Board. Fam. Med.* – 2013; 26 (4): 470–7.

21. Louie S., Zeki A., Schivo M. et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2013; 6: 197–219.

22. Agler A., Crystal R., Mezey J. et al. Differential expression of vitamin E and selenium-responsive genes by disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // *COPD*. – 2013; 10: 450–8.

23. Gibson P., Simpson J. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? // *Thorax*. – 2009; 64: 728–35.

24. Nakawah M., Hawkins C., Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome // *J. Am. Board. Fam. Med.* – 2014; 26: 470–7.

25. Papaiwannou A., Zarogoulidis P., Porpodis K. et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review // *J. Thorac. Dis.* – 2014; 6 (Suppl. 1): 146–51.

26. Papaiwannou A., P., Porpodis K. et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review // *Int. J. Pharm.* – 2014; 461: 411–8.

27. Iwamoto H., Gao J., Koskela J. et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap // *Eur. Respir. J.* – 2014; 43: 421–9.

THE CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF ASTHMA-CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OVERLAP SYNDROME

Professor Zh. Mironova, MD; E. Vsevolodskaya; V. Belash; Professor V. Trofimov, MD; A. Uliitina, Candidate of Medical Sciences; S. Pchelina, Biol.D; Professor M. Dubina, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences; S. Gorbunkov, Candidate of Medical Sciences; Professor A. Akopov, MD Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

In clinical practice, asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are easily distinguishable; however, the asthma-COPD overlap syndrome (OS) in a patient causes both diagnostic and therapeutic challenges. The phenotype of the asthma-COPD OS is characterized by a worse prognosis than that of isolated diseases of asthma or COPD. OS is characterized by a concurrence of eosinophilic and neutrophilic inflammation in the respiratory tract, which is accompanied by obvious obstruction of the distal bronchi and bronchospasm. Patients with OS are a population different from those with asthma or COPD; and the identification of such persons into a special group is justified and appropriate in the context of pathophysiology, clinical presentations, and therapy.

Key words: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, overlap syndrome.