

ПОЄДНАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХОЗЛ: ВИКЛИКИ СЬОГОДЕННЯ

С. О. Зубченко^{*,1,A,B,C,D,E,F}, О. О. Вільцанюк^{2,A,B,C,D,E}

¹ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна

²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є провідними захворюваннями серед обструктивної патології органів дихання. В останні роки зростає увага до пацієнтів із поєднанням ознак обох захворювань, що отримало назву астма-ХОЗЛ оверлап (АСО).

Метою дослідження є узагальнення сучасних уявлень про клінічні, лабораторні та інструментальні характеристики АСО та особливості ведення таких пацієнтів.

Результати. АСО виявляють у 2–4 % загальної популяції США, а серед когорт пацієнтів з діагнозом БА або ХОЗЛ кількість пацієнтів, які мають об'єднані симптоми, сягає до 15 %. Його частота зростає з віком, перевищуючи 50 % у осіб старших за 80 років. АСО частіше розвивається у курців із БА або некурців із тривалим перебігом астми, що ускладнюється симптомами ХОЗЛ. За даними спостережень українських фахівців, проблема диференціації та ведення пацієнтів із перехресними ознаками БА та ХОЗЛ набуває дедалі більшої актуальності в умовах зростання середньої тривалості життя населення та поширеності куріння. Патолофізіологічні механізми АСО включають поєднання нейтрофільного та еозинофільного запалення. Характер запального процесу визначає вибір лікувальної тактики. До основних факторів ризику розвитку АСО належать вік, паління, гіперреактивність бронхів, ремоделювання дихальних шляхів та хронічне запалення. Незворотні зміни дрібних бронхів сприяють розвитку стійкої обструкції, що зближує патогенез БА та ХОЗЛ. Попри наявність численних гіпотез щодо формування АСО, єдиного погляду на етіологію та патогенез цього синдрому не існує. Для покращення діагностики у 2016 році запропоновані міжнародні критерії АСО. Лікування потребує індивідуалізованого підходу із застосуванням інгаляційних глюкокортикостероїдів, бронхолітиків, легеневої реабілітації, відмови від паління та освіти пацієнтів. Подальші дослідження, у тому числі на національному рівні, є необхідними для удосконалення діагностичних алгоритмів і терапевтичних стратегій з метою поліпшення прогнозу та якості життя пацієнтів із АСО в Україні.

Ключові слова: бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, астма-ХОЗЛ оверлап.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є двома найпоширенішими формами обструктивного захворювання легень у всьому світі. Пацієнтів із клінічними характеристиками як БА, так і ХОЗЛ усе частіше ідентифікують як унікальну підгрупу обструктивного захворювання легень. На сьогодні такий стан визначають як Астма-ХОЗЛ оверлап (англ. asthma-COPD overlap, АСО) [1]. На думку більшості фахівців поширеність АСО залежить від популяції, яка була оцінена, і вікових особливостей [2]. Зокрема є дані, що серед загальної популяції у США АСО зустрічається приблизно у 2–4 % населення [3], а серед когорт пацієнтів з діагнозом БА або ХОЗЛ кількість пацієнтів, які мають об'єднані симптоми, сягає до 15 % [4].

Щодо віку, то за даними Soriano J.B. та інших, частота АСО зростає з віком. Свого часу авторами було визначено, що поширеність АСО менше 10 % у пацієнтів молодше 50 років і більше 50 % у пацієнтів віком 80 років і старше [5]. Подібні результати щодо розподілу за віком були отримані de Marco і співавт. у загальній популяції Італії [6]. За допомогою скринінгової анкети вони показали, що поширеність коморбідності БА та ХОЗЛ становила 1,6 %, 2,1 % і 4,5 % у вікових групах 20–44, 45–64, 65–84 років, відповідно. У норвезькому дослідженні Henriksen A.H. поширеність АСО становила 1,9 %, а конкретно за віковими групами <40, 40–60 і ≥60 років це продемонстровано у 0,7 %, 1,4 % і 3,2 % осіб, відповідно. Причому серед пацієнтів із ХОЗЛ поширеність АСО становила 0,56 %. [7].

Пацієнти з АСО зазвичай є або курцями з БА, або некурцями з давньою БА, яка прогресує до ХОЗЛ. Але серед більшості практичних лікарів немає послідовного і чіткого розуміння діагностичних критеріїв поєднання цих захворювань, а відтак — правильного підходу до тактики ведення відповідних пацієнтів. Причиною вважається відсутність загального консенсусу щодо діагностичних критеріїв АСО. Проте описані важливі міркування щодо пацієнтів із клінічними характеристиками як ХОЗЛ, так й астми, оскільки вони мають значно гіршу якість життя (ЯЖ) і частіше звертаються за медичною допомогою, ніж пацієнти окремо з астмою чи ХОЗЛ [8].

Метою нашої роботи було на підставі огляду літературних джерел і власних спостережень розглянути клінічні, лабораторні та інструментальні особливості пацієнтів з АСО і підходи до ведення таких осіб.

Особливості ХОЗЛ

Хронічне обструктивне захворювання легень характеризується постійними респіраторними симптомами та прогресуючим обмеженням повітряного потоку, що пояснюється хронічним запаленням, яке призводить до обструкції малих дихальних шляхів (ДШ) і руйнування паренхіми легень [9].

За даними багатьох дослідників, обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ пов'язане з аномальною запальною реакцією. Свого часу Hogg JC, Balzano G та іншими показано, що обмеження повітряного потоку асоціюється зі збільшенням накопичення слизового ексудату в просвіті бронхів та інфільтрацією стінки дрібних ДШ запальними клітинами, серед яких є нейтрофіли, макрофаги, еозинофіли, опасисті клітини та CD8+ лімфоцити. Саме ці клітини беруть безпосередню участь у формуванні запальних процесів при ХОЗЛ [10,11].

Зокрема нейтрофіли є одним із основних типів запальних клітин при ХОЗЛ [12]. Протягом 15-річного періоду спостереження групою Stanescu D. і співавт. було встановлено, що збільшення кількості нейтрофілів у мокротинні корелювало зі швидким зниженням об'єму форсованого видиху пацієнтів за одну секунду (ОФВ₁) [13]. Perng DW показали, що в стабільних пацієнтів з ХОЗЛ ОФВ₁ продемонстрував значну зворотну кореляцію з кількістю нейтрофілів в індукованому мокротинні [14]. Подібна кореляція була отримана Di Stefano A та іншими й при дослідженні кількості нейтрофілів у субепітелії

бронхіальних біоптатів [15]. Перелічені результати доводять, що нейтрофільне запалення ДШ може відігравати важливу роль у патогенезі ХОЗЛ.

У свою чергу макрофаги можуть бути активовані цигарковим димом для вивільнення медіаторів запалення і матричних металопротеїназ (*matrix metalloproteinases*, MMPs). За даними Di Stefano A, кількість альвеолярних макрофагів корелювала зі ступенем утворення емфіземи та тяжкістю обструкції ДШ [15]. MMPs беруть участь у ремоделюванні пошкодженої тканини, а їх підвищена активність корелювала зі ступенем обмеження повітряного потоку [10]. Крім того, MMP-12 опосередковує запалення, викликане димом, шляхом вивільнення TNF- α з макрофагів з подальшою активацією ендотелію і залученням нейтрофілів до запального процесу [16].

На сьогодні продовжують вивчати роль еозинофілів у розвитку ХОЗЛ і механізми надходження еозинофілів у ДШ. Hogg і співавт. повідомили, що еозинофіли знаходяться у малих ДШ і їх рівень коливається залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ [10]. Chou KT і співавт. визначено, що майже одна третина пацієнтів із ХОЗЛ мала еозинофілію у мокротинні, а кількість цих клітин корелювала з рівнем оксиду азоту, що видихається [17]. Ступінь еозинофільного запалення пов'язаний із ранніми змінами функції легень і звичкою куріння. Відповідь на кортикостероїди у пацієнтів з ХОЗЛ була кращою у підгрупі осіб з більшою кількістю еозинофілів і вищим рівнем еозинофільного катіонного білка. Це свідчить про те, що кортикостероїди можуть бути ефективними, особливо для пацієнтів з ХОЗЛ із еозинофільним запаленням ДШ [18]. Однак є повідомлення, що пригнічення такого еозинофільного запалення не асоціювалося з поліпшенням показників функції легень у пацієнтів з ХОЗЛ [19].

При ХОЗЛ також спостерігається підвищення рівня CD8+ Т-лімфоцитів у центральних і периферичних відділах ДШ і паренхімі легень, що корелювало з тяжкістю обмеження повітряного потоку. Підвищена цитотоксична активність цих клітин виявлена в індукованому мокротинні пацієнтів-курців із ХОЗЛ на відміну від курців без ХОЗЛ і здорових осіб [20, 21].

Таким чином, розвиток запального процесу в ДШ при ХОЗЛ на сьогодні є добре описаним. Проте механізм пояснення фенотипу частого загострення ХОЗЛ, яке є причиною збільшення смертності від цього захворювання, продовжує обговорюватись.

Саме на це акцентували увагу експерти на конгресі Європейського респіраторного товариства в Мілані у 2023 році [22]. Експерти зауважили, що супутнє еозинофільне запалення та супутні хронічні захворювання можуть бути однією з причин цього феномену.

Відтак, серед багатьох причин зростання частоти загострень ХОЗЛ є наявність коморбідності, у тому числі нашарування на протікання БА симптомів ХОЗЛ або так званих АСО. Тому важливо визначати астму, ХОЗЛ та АСО як окремі клінічні випадки, які мають спільні патологічні та функціональні особливості, поруч з характерними відмінностями у функції легень, ймовірності та частоти загострень, ЯЖ, підходах до лікування, рівнях госпіталізації і смертності.

Особливості БА

Незважаючи на глибинне вивчення механізмів формування БА, наявність сучасних світових і національних стандартів діагностики хвороби та високоефективних засобів лікування пацієнтів з астмою, поширеність хвороби збільшується, особливо в країнах з високим економічним розвитком. БА характеризується хронічним запаленням ДШ, їх обструкцією і бронхіальною гіперреактивністю (БГР) у відповідь на прямий чи опосередкований вплив певних подразників [23]. До класичних симптомів БА відносяться задишка, свистяче дихання, відчуття скутості чи стиснення у грудній клітці та кашель, які бувають як у сукупності, так і з більшою вираженістю того чи іншого симптому, а також з різною інтенсивністю. Як правило, при БА симптоми та обмеження повітряного потоку можуть покращуватися самостійно або контролюватися відповідною терапією. При інтермітуючому перебігу симптоми БА взагалі можуть не проявлятися тривалий період, а загострення провокуються за умов інтенсивного впливу зовнішніх факторів, зокрема респіраторних інфекцій, особливо вірусних, при збільшенні експозиції алергенів, збільшенні фізичного навантаження чи зміні кліматичних умов.

Патогенетичні механізми формування запального процесу в ДШ при БА на сьогодні є добре описаними. Вони включають медіатори, що виділяються у відповідь на ураження клітин епітелію ДШ — синтез цитокінів IL-33, IL-25, тимічного стромального лімфопоетину (*thymic stromal lymphopoietin*, TSLP) з активацією Т-хелперів 2 типу (Th2), вроджених лімфоїдних клітин 2 типу (*innate lymphoid cell*, ILC2),

дегрануляцією опасистих клітин, синтезом антизапальних цитокінів IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, хемокінів, цистеїнових лейкотрієнів, гістаміну, простагландину D, оксиду азоту та інших біологічно активних речовин з формуванням еозинофільного запального процесу і симптомів захворювання.

Донедавна вважалося, що еозинофільне хронічне запалення, пов'язане з CD4+ лімфоцитами власне характерне для БА, тоді як нейтрофільний запальний процес, спричинений CD8+ лімфоцитами є характерним для ХОЗЛ [24]. Однак, на сьогодні відомо, що патогенетичні механізми при БА також можуть бути пов'язані з CD8+ лімфоцитами. При цьому задіяні як IL-33, IL-25, IL-6, TSLP, так і гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор та IL-8. Активуються також Т-хелпери 17 типу (Th17) з виділенням IL-17, IL-25, Т-хелпери 1 типу (Th1) з виділенням прозапальних цитокінів TNF- α , IFN- γ . Перелічені медіатори стимулюють поліморфно-ядерні нейтрофіли (*polymorphonuclear neutrophils*, PMNs) з формуванням нейтрофільного запального процесу.

Отже, початковий механізм розвитку запалення є подібним, тому найчастіше запальний процес при БА носить змішаний характер з перевагою чи еозинофільної, чи нейтрофільної компоненти.

Дослідження механізмів формування

та клініко-параклінічних особливостей АСО

У клінічній практиці важливо віддиференціювати вид запального процесу, оскільки в подальшому це буде впливати на тактику лікування конкретної хвороби. Адже нейтрофільна чи змішана астма демонструють резистентність до стероїдів [25]. Особливо це стосується пацієнтів з груп ризику. Курці-астматики мають підвищений рівень нейтрофілів у ДШ, схожий на ХОЗЛ. Куріння сприяє нейтрофільному запаленню, яке, у свою чергу, викликає підвищену резистентність до кортикостероїдів [4].

Окрім цього, у низці досліджень випадково відібраних пацієнтів з БА і неповною оборотністю було визначено підвищений рівень нейтрофілів у ДШ, і ба більше — інтенсивність нейтрофілії була пов'язана зі зниженням ОФВ₁ [26,27].

Навпаки, еозинофільне запалення, що спостерігалось у деяких пацієнтів із ХОЗЛ, корелювало з більшою оборотністю обструкції при призначенні стероїдів [28].

Bafadhel і співавт. повідомили, що 28 % випадків загострення ХОЗЛ асоціювались з наявністю еозинофілів у досліджуваному мокротинні [29]. За дани-

ми тайванських дослідників Diahn-Warng Perng та інших, 32 % пацієнтів із частими рецидивами ХОЗЛ мали еозинофілію у мокротинні, тенденцію до вищих рівнів загального IgE у сироватці крові та позитивних тестів на інгаляційні алергени [30].

Свого часу Kitaguchi та співавт. досліджували пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ ($\text{ОФВ}_1 \leq 80\%$) та астматичними симптомами: епізодична задишка, хрипи, кашель і відчуття стиснення в грудях, що посилюється вночі або рано вранці (група ХОЗЛ з астмою) і порівнювали з пацієнтами з ХОЗЛ без цих симптомів (група ХОЗЛ без астми). Вони виявили, що периферичні еозинофіли та кількість еозинофілів у мокротинні були значно вищими у групі осіб ХОЗЛ з астмою. Спостерігалася значна кореляція між підвищенням показника ОФВ_1 у відповідь на лікування інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) і кількістю еозинофілів у мокротинні. Аналіз характеристик кривої виявив 82,4 % чутливість і 84,8 % специфічність визначення кількості еозинофілів у мокротинні для виявлення пацієнтів з АСО [31].

Звуження ДШ при обструктивних захворюваннях легень є додатковим фактором феномену ремоделювання бронхів. Воно складається з набряку слизової оболонки у результаті збільшеного мікросудинного просочування; запального процесу; гіперсекреції слизу (збільшення слизоутворення та запального ексудату) з утворенням слизових пробок; гіпертрофії та гіперплазії гладкої мускулатури ДШ. На комп'ютерних томограмах (КТ) високої роздільної здатності визначається збільшення товщини бронхіальної стінки, що призводить до обструкції ДШ і це більше помітно при астмі порівняно з ХОЗЛ. Однак, ще з кінця 70-х років минулого століття описані дані, що збільшення фіброзу стінки ДШ спостерігається як при астмі, так і при ХОЗЛ [32].

Відомо, що ремоделювання ДШ відбувається упродовж усього респіраторного каналу, але ремоделювання дрібних ДШ значною мірою відповідає за зниження функції легень при ХОЗЛ і довготривалій БА [33]. Власне при тривалій астмі спостерігається неповна оборотна обструкція повітряного потоку, як це буває при ХОЗЛ. Дані, що були отримані від кількох досліджень за групою осіб з БА (тривалістю 17 і 26 років), виявили, що у 16 % хворих розвинулась неповна оборотність повітряного потоку після 21-33 років спостереження і була пов'язана з хронічною обструкцією повітряного потоку та з підвищеним ризиком смертності [34, 35].

Як було вказано вище, однією з характеристик астми є БГР у відповідь на прямий чи опосередкований вплив певних подразників. Вважається, що в людини з розвитком БГР до різних подразників також розвиватиметься бронхолітична реакція після належного лікування. За ствердженням Scichilone N і співавт., це відбувається через те, що й бронхоконстрикторна, й бронхолітична реакції відображають те саме основне запалення, що спостерігається як при астмі, так і при ХОЗЛ [36]. БГР можна помітити майже у всіх пацієнтів з астмою, особливо у тих, хто має симптоми, і приблизно у двох третин пацієнтів з ХОЗЛ. За даними цих же авторів, паління призводить до підвищення ризику БГР, тоді як тяжкість БГР корелювала з тяжкими симптомами та потенціювала зниження показника ОФВ_1 у хворих на астму та ХОЗЛ [37].

Отже, БА і ХОЗЛ мають багато спільного. Ще в 1995 році Американське торакальне товариство для ідентифікації захворювання з перекриваючими ознаками емфіземи, хронічного бронхіту та астми використало діаграму Венна. Дане захворювання було охарактеризовано наступним чином: «У багатьох випадках практично неможливо відрізнити пацієнтів з астмою, у яких обструкція ДШ не проходить повністю, від осіб з хронічним бронхітом та емфіземою, які мають частково оборотну обструкцію із гіперреактивністю ДШ. Ці пацієнти з астмою без ремісії класифікуються як хворі на ХОЗЛ (підгрупи 6, 7 і 8 на рис. 1)» [7].

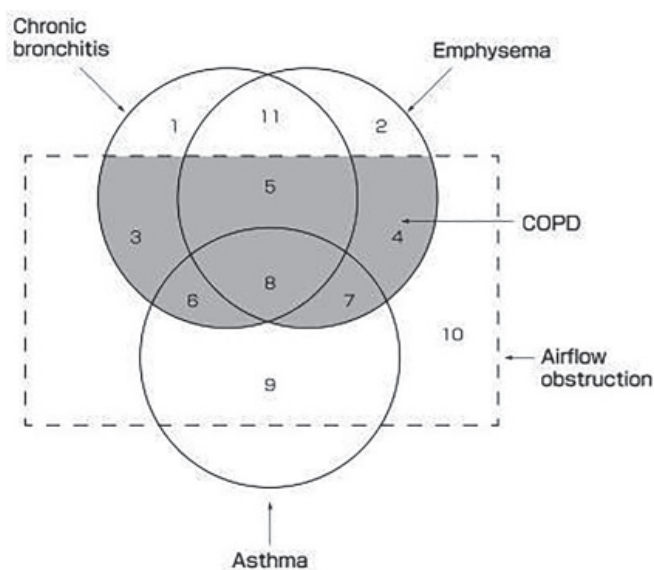


Рис. 1. Непропорційна діаграма хронічного обструктивного захворювання легень Венна, розроблена Американським торакальним товариством, 1995 [38].

Загалом серед потенційно важливих загальних факторів ризику поєднання астми та ХОЗЛ виділяють вік, паління, БГР, запалення та ремоделювання ДШ. Існують кілька гіпотез щодо поєднання ХОЗЛ та астми. «Голландська гіпотеза», яка описана Orie NG, стверджує що астма, ХОЗЛ, хронічний бронхіт та емфізема є різними проявами одного захворювання ДШ — хронічного неспецифічного захворювання.

Ці хвороби є результатом ідентичних генетичних факторів (атопічний статус, сприяння гіперреактивності ДШ), але зазнають різного впливу факторів довкілля (алергени, паління та різні інфекції) [39]. Відповідно до цієї гіпотези, людина з певними генетичними факторами має клінічний фенотип ХОЗЛ, коли схильна до паління, та клінічний фенотип астми при контакті з алергенами. Крім того, існує вид АСО, який характеризується тим, що пацієнт має ознаки як ХОЗЛ, так і астми внаслідок впливу обох факторів довкілля, і тому їх неможливо розділити.

Прихильники «британської гіпотези», яку вперше описав у 1965 році Чарльз Флетчер, притримувались протилежного бачення. Вони стверджували, що астма та ХОЗЛ мають окремі та незалежні механізми патогенезу. Однак існують певні фактори, такі як, наприклад, паління, що можуть впливати на обидва захворювання і незалежно через різні механізми можуть сприяти виникненню АСО [40].

Дослідження цитокінових профілів мокротиння пацієнтів з тяжкою астмою та ХОЗЛ потенційно підтверджують обидві теорії. Зокрема, факторний і кластерний аналіз профілів цитокінів, проведений у мокротинні Ghebre MA та співавт., виявив 3 біологічні кластери:

- кластер 1: еозинофільний — переважає астма, високий вміст Th2-цитокінів;
- кластер 2: нейтрофільний — астма та ХОЗЛ перекриваються (АСО), у мокротинні підвищені рівні IL-1 β і TNF- α та бактеріальна колонізація, а клінічно — більшою мірою хронічний бронхіт;
- кластер 3: змішаний гранулоцитарний (еозинофільний і нейтрофільний) з високими рівнями IL-6 і CCL13 у мокротинні — переважає ХОЗЛ.

Таким чином, визначення профілю цитокінів забезпечує більш чітке розмежування пацієнтів із клінічним діагнозом астма, ХОЗЛ або АСО. [41].

Сьогодні також активно ведуться дослідження щодо впливу супутніх захворювань, таких як остеопороз, серцево-судинні захворювання, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба та депресія на формування АСО у пацієнтів з астмою чи ХОЗЛ. Цікаво, що в описаному вище норвезькому дослідженні, навіть частка алергічного риніту (АР) при АСО була вдвічі вищою порівняно з пацієнтами лише з ХОЗЛ [42].

Дослідженням CAMP (*the Childhood Asthma Management Program*, CAMP) із розширеним спостереженням за дітьми з астмою виявило, що ріст легень від внутрішньоутробної стадії та, особливо, до 5 років, і навколишнє середовище в ранньому дитинстві мають сильний зв'язок з формуванням патофізіології астми та ХОЗЛ. Наявність порушень у ранньому дитинстві є причиною подальшого уповільненого росту легень, порушення їх функцій, і в таких випадках існує ймовірність розвитку АСО. Ці питання вимагають пильної уваги і продовжують досліджуватись [43].

У клінічній практиці постає важливе питання ранньої діагностики АСО, оцінки пацієнтів з БА чи ХОЗЛ не окремо, а як компоненту коморбідності з вчасною фрагментацією медичної допомоги [44]. У звіті GINA/GOLD 2024 року окреслено низку клінічних характеристик, що вказують на АСО. Визначено, що АСО виникає у дорослих віком понад 35–40 років, які мають ознаки обструкції повітряного потоку при проведенні спірометрії (принаймні частково) і є оборотними за допомогою бронходилататорів (табл. 1).

При цьому наявні кілька інших клінічних ознак, що відповідають астмі, наприклад, атопія або АР в анамнезі, попередній діагноз астми або лабораторні дані наявності еозинофілії у крові чи мокротинні в поєднанні з клінічними ознаками, що відповідають ХОЗЛ (табл. 2) [45]. Ці вичерпні рекомендації містили широкі вказівки щодо діагностики АСО, але не надавали конкретного плану, необхідного для остаточного діагнозу. На сьогодні діагностичні моделі оновлюються та удосконалюються. Наприклад, використання рівнів еозинофілів крові або фракційного оксиду азоту (FeNO) були активною сферою дослідження. Американське торакальне товариство/Європейське респіраторне товариство опублікували рекомендації, в яких еозинофільне запалення ДШ класифікується як низьке (FeNO < 25 ppb), середнє (FeNO між 25 ppb і 50 ppb) або високе (FeNO > 50 ppb) [46]. Однак японські дослідження

Таблиця 1. Характеристики особливостей спірометрії БА, ХОЗЛ та АСО

Дані спірометрії	БА	ХОЗЛ	АСО
Норм $ОФВ_1$ / $ФЖЄЛ$ пре- чи після БА	Сумісний з діагнозом Астма	Не сумісний з діагнозом ХОЗЛ	Не сумісний з діагнозом АСО
Після БА $ОФВ_1$ / $ФЖЄЛ$ < 0.7	Вказує на обмеження потоку повітря, але може спонтанно покращитися	Необхідно для діагностики (GOLD)	Зазвичай присутнє
Після БА підвищення $ОФВ_1 \geq 12\%$ і 200 мл	Зазвичай є при астмі, але може бути відсутнім при хорошому контролі	Поширений і ймовірний, коли $ОФВ_1$ низький	Поширений і ймовірний, коли $ОФВ_1$ низький
Після БА підвищення $ОФВ_1 \geq 12\%$ і 400 мл	Висока ймовірність астми	Нетипово для ХОЗЛ, розгляньте АСО	Сумісний з діагнозом АСО

Примітка: $ОФВ_1$ — об'єм форсованого видиху за першу секунду; $ФЖЄЛ$ — форсована життєва ємність легень, БА-бронходилатор.

ще 2011 року виявили, що у здорових японців середній рівень $FeNO$ становив менше 37 ppb (верхня межа норми < 37 ppb). Тому К. Matsunaga та інші запропонували включити « $FeNO > 35$ ppb» як ознаку астми [47].

У здорових людей концентрація еозинофілів у периферичній крові коливається від 15 до 650 клітин/мкл. Виявлено, що цей рівень підвищується у пацієнтів з астмою, але на даний час не існує чіткого порогового значення для діагностики БА. Запропоновано розглядати підвищення рівнів еозинофілів периферичної крові як ознаку астми у пацієнтів з ХОЗЛ, тобто формування АСО. Очікується, що особи з АСО продемонструють кращу відповідь на ІКС, ніж пацієнти з ХОЗЛ і це може бути корисною ознакою для визначення пацієнтів з АСО, яких можна ефективно лікувати ІКС.

Дослідження продовжуються, однак використання рівнів еозинофілів крові або $FeNO$ не показали переваг у розрізненні фенотипів хро-

нічної обструктивної хвороби ДШ [48]. Ці дані ще раз підкреслюють як гетерогенність захворювання, так і труднощі визначення окремого прояву АСО.

Для удосконалення діагностики глобальна група експертів у 2016 році розробила та запропонувала свої критерії для діагностики АСО. Діагностична модель містить конкретні критерії, які охоплюють пацієнтів як з ХОЗЛ, так і з астмою, які мають специфічні клінічні ознаки, що вказують на інший патологічний процес, (табл. 3) [49].

Щоб отримати діагноз АСО пацієнти повинні мати всі три великі критерії та принаймні один малий критерій.

Ця модель демонструє найбільш чітко визначені діагностичні критерії АСО, які також враховують гетерогенність захворювання.

Таблиця 3. Консенсусне визначення діагностичних критеріїв АСО (адаптовано Sin та інші, 2016)

Великі критерії	Малі критерії
Стижке обмеження повітряного потоку (пост-бронходилаторний $ОФВ_1$ / $ФЖЄЛ$ $< 0,7$ або НМН) у пацієнтів віком 40 років і старше	Атопічне захворювання або алергічний риніт в анамнезі
Стаж паління щонайменше 10 пачка-років або еквівалент впливу забруднення повітря/біомаси	Відповідь на бронходилатор ≥ 200 мл і 12 % вихідного рівня при ≥ 2 контрольних візитах
Бронходилаторна відповідь ≥ 400 мл або задокументований/діагностований лікарем анамнез астми до 40 років	Кількість еозинофілів ≥ 300 клітин/мкл в периферичній крові

Примітка: НМН — нижня межа норми; $ОФВ_1$ / $ФЖЄЛ$ — об'єм форсованого видиху за одну секунду до форсованої життєвої ємності легень.

Таблиця 2. Загальні клінічні характеристики АСО [48]

Особливості	Клінічні прояви
Вік	Зазвичай > 40 років
Дані спірометрії	Обструкція ($ОФВ_1$ / $ФЖЄЛ$) $< 70\%$ Часткова оборотність обструкції за допомогою бронходилатора
Клінічний анамнез	Атопія або алергічний риніт Попередній діагноз астми
Експозиція	Тютюновий або біомасовий дим Вплив алергену
Результати лабораторних досліджень	Еозинофілія крові та у мокротинні Підвищений рівень IgE У хворих на астму може бути нейтрофільне мокротиння
Результати візуалізації	Емфізема Виразена гіперінфляція легень (виражене перерозтягнення легень)

У дослідженні Esmailzadeh H (2022) показано, що вік старше 49 років та індекс маси тіла (ІМТ) вище 27 мають вірогідно вищий зв'язок з АСО. Крім того, життя у великих мегаполісах вважається ще одним фактором ризику розвитку АСО порівняно з астмою. А за даними спірометрії показано, що значення $\text{ФЖЄЛ} > 2,16$, $\text{ОФВ}_1 > 69\%$, $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЄЛ} > 96,5\%$ і $\text{ФЖЄЛ} > 63\%$ можна використовувати як діагностичні критерії для диференціації АСО від тяжкої астми [50].

Хоча діагностичні критерії АСО все ще є суперечливими і продовжують вивчатись, пацієнти з ознаками коморбідності ХОЗЛ та астми часто зустрічаються в клінічній практиці, і вони справді можуть мати гірші клінічні результати та потребувати більшого використання медичних послуг, ніж пацієнти лише з астмою чи ХОЗЛ. Тому вкрай важливо встановити основу для терапевтичного підходу до таких пацієнтів.

Терапевтична тактика при АСО

Існують ключові відмінності в терапії астми та ХОЗЛ, зокрема щодо початкового вибору терапії. Разом з тим низка існуючих медикаментозних засобів використовується для лікування обох захворювань. Лікування АСО в основному поділяється на дві категорії: нефармакологічне та фармакологічне [51].

Немедикаментозні заходи включають відмову від паління, що допомагає зменшити темпи зниження показника ОФВ_1 [52]. Також може бути корисним уникнення контакту з іншими джерелами диму. Оскільки інфекції є однією з основних причин загострення астми та ХОЗЛ, отримання відповідних вакцин допоможе зменшити кількість таких загострень. Це стосується щорічного щеплення проти грипу та пневмонії. Інші втручання включають навчання правильній техніці використання інгалятора та направлення на легеневу реабілітацію [53].

Щодо фармакологічного лікування, то ІКС і бронходилататори продовжують залишатися основою лікування для більшості пацієнтів з АСО, так само як й астми та ХОЗЛ. Однак вибір найкращого бронхолітичного препарату для цих пацієнтів все ще залишається невизначеним. У своєму останньому виданні Глобальна ініціатива з астми (GINA) та Глобальна ініціатива з обструктивних захворювань легень (GOLD) радять розпочинати лікування астми після встановлення діагнозу АСО. Це обґрунтовано вирішальною роллю ІКС у лікуванні пацієнтів з астмоподібними симптомами. Однак офіційних даних недостатньо, оскільки пацієнти

з АСО завжди були виключені з клінічних досліджень ефективності та безпечності препаратів для лікування астми та ХОЗЛ [54].

Для полегшення симптомів за потреби всі пацієнти з БА повинні мати швидкий доступ до інгаляційного бронходилататора з швидким початком дії (наприклад, бета-агоніст короткої дії, мускариновий антагоніст короткої дії або їх комбінація). Уникнення лікування одними лише бета-агоністами тривалої дії (ТДБА) (монотерапія ТДБА) без ІКС у пацієнтів із симптомами астми є важливим компонентом лікування ХОЗЛ [55]. Крім того, зростаюча кількість даних вказує на зв'язок між підвищеним рівнем еозинофілів у крові та реакцією на ІКС пацієнтів з ХОЗЛ [56, 57].

Монотерапії ТДБА при астмі слід уникати, що підтверджується результатами багатоцентрового дослідження Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART) [58]. У 28-тижневому рандомізованому дослідженні SMART сальметерол застосовували за допомогою дозованого інгалятора порівняно з плацебо. У проміжному огляді 26 355 пацієнтів було виявлено зростання смертності, пов'язаної з респіраторними захворюваннями та астмою, особливо серед афроамериканських пацієнтів. Таким чином, слід уникати монотерапії ТДБА у пацієнтів з ХОЗЛ з підозрою на АСО.

Якщо після початку терапії комбінаціями ІКС/ТДБА або ІКС/МХТД (М-холінолітик тривалої дії) симптоми не зникають, наступним кроком буде початок потрійної терапії. За даними рандомізованого відкритого перехресного пілотного дослідження за участю 17 пацієнтів з БА, додавання умеклідінію (МХТД) до флутиказону фуuratoу/вілантеролу (ІКС / ТДБА) призвело до більш значного покращення показника ОФВ_1 через чотири тижні, ніж продовження прийому флутиказону фуuratoу/вілантеролу без умеклідінію [59].

Ще одним важливим фармакологічним втручанням для пацієнтів з БА є біологічне лікування, яке, як було показано, зменшує кількість загострень і використання пероральних стероїдів серед пацієнтів з астмою. Так, в одному дослідженні оцінювали відповідь на лікування омалізумабом осіб з АСО і хворих на астму. Дослідники виявили, що в осіб з тяжкою алергічною астмою та АСО покращився контроль над астмою та ЯЖ, пов'язана зі здоров'ям, після прийому омалізумабу [60]. Тому пацієнти з погіршенням симптомів або загостреннями, незважаючи на потрійне лікуван-

ня, повинні бути обстежені на наявність ознак, які можуть вказувати на ефективну відповідь на біологічні препарати проти астми (підвищення рівня загального IgE в сироватці крові та еозинофілія периферичної крові).

Щодо терапії анти-інтерлейкіном-5 (бенралізумаб), то нещодавно опубліковані результати фази 2 рандомізованого дослідження показали тенденцію до зменшення загострень у пацієнтів із ХОЗЛ з концентрацією еозинофілів у крові 200 клітин/мкл або вище. Однак результати двох наступних досліджень 3 фази при ХОЗЛ такої ефективності не продемонстрували [61]. Щодо меполізумабу, то клінічно і статистично значуще зменшення помірних або тяжких загострень було продемонстровано в дослідженні 3 фази у пацієнтів з ХОЗЛ з початковим рівнем еозинофілів у крові 150 клітин/мкл і більше, або 300 клітин/мкл у попередньому році. Однак паралельне дослідження показало негативні результати [62].

Дупілумаб (антитіло проти IL-4Ra), яке пригнічує як IL-13, так й IL-4, покращує функцію легень і зменшує тяжкі напади астми. Пацієнти з вищим рівнем еозинофілів у крові отримують більше користі від цього лікування [63]. Пацієнтам з БА, у яких зберігаються симптоми (тест оцінки ХОЗЛ-САТ більше 10 балів) або у яких було нещодавнє загострення, слід оцінити рівень еозинофілів у крові. Якщо цей рівень становить або перевищує 150 клітин/мкл, слід збільшити дозу інгаляційного стероїду та змінити комбінацію інгаляторів на інший інгалятор з вищою силою дії (наприклад, з будесоніду та формотеролу фумарату дигідрату 160/4,5 мкг на будесонід/глікопіролат/формотеролу фумарат 500/50 мкг) та оцінити клінічну відповідь на зміну режиму терапії [62, 63].

Окремо у тактиці ведення АСО слід розглядати і можливість застосування макролідів. Макроліди мають багато показів до застосувань при хронічних обструктивних захворюваннях ДШ, особливо у пацієнтів з ХОЗЛ. Вони мають багатогранні терапевтичні переваги, включаючи антибактеріальні, протизапальні та імуномодулюючі ефекти. Нещодавній Кокранівський огляд не виявив достатніх доказів на користь застосування макролідів при БА для зменшення кількості загострень чи використання перораль-

них стероїдів, поліпшення ЯЖ або використання їх як рятувальних препаратів. Загалом існує відносно мало даних щодо їх застосування при астмі [63]. Макроліди можуть бути корисними для пацієнтів з БА з рецидивуючими загостреннями та нееозинофільними характеристиками мокротиння, але для остаточних висновків необхідні подальші дослідження.

Заключення

На сьогодні тривають активні дослідження, спрямовані на виявлення загальних і відмінних механізмів запалення, ремоделювання ДШ та імунних реакцій, що лежать в основі БА та ХОЗЛ, а також їх поєднання. Розуміння патогенезу АСО є ключовим для розробки ефективних підходів до лікування. Лікування таких осіб вимагає індивідуалізованого підходу, що враховує клінічні особливості кожного пацієнта, наявність супутніх захворювань і відповідь на терапію. Комбіноване використання інгаляційних препаратів, відмова від паління, легенева реабілітація та освіта пацієнта є ключовими компонентами успішного лікування.

АСО асоціюється з більш тяжкими симптомами, зниженням ЯЖ і частішими загостреннями. Крім того, воно пов'язане зі швидким зниженням показників функції легень. Більше того, пацієнти з частими загостреннями відчують більшу втрату функції легень, а знижений показник ОФВ₁ пов'язаний з погіршенням тяжкості захворювання, особливо осіб з БА.

Подальші дослідження, спрямовані на краще розуміння патогенезу АСО та розробку специфічних терапевтичних стратегій, є вкрай необхідними для покращення ЯЖ і прогнозу для цієї складної групи пацієнтів. Майбутні дослідження повинні включати вивчення клінічних і фізіологічних характеристик, біомаркерів, механізмів, що лежать в основі АСО, серед широких популяцій пацієнтів з респіраторними симптомами або з хронічним обмеженням повітряного потоку.

Існує потреба у подальших дослідженнях для формування доказових визначень і більш детальної класифікації пацієнтів, які мають перехресні ознаки астми та ХОЗЛ, а також для заохочення розробки конкретних втручань для клінічного застосування.

COMBINATION OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: TODAY'S CHALLENGES

S. Zubchenko¹, O. Viltisaniuk²

¹State non-profit enterprise 'Danulo Halytsky national medical university in Lviv', Lviv, Ukraine

²National Pirogov memorial medical University, Vinnytsya, Ukraine

Abstract. Bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are the most prevalent obstructive respiratory disorders. In recent years, increasing attention has been paid to patients with a combination of signs of both diseases, which is called asthma-COPD overlap (ACO).

The aim of the study is to summarize the current understanding of the clinical, laboratory and instrumental characteristics of ACO and the features of management of such patients.

Results. ACO is detected in 2-4 % of the general population of the United States, and among cohorts of patients diagnosed with asthma or COPD, the number of patients with combined symptoms reaches up to 15 %. Its frequency increases with age, exceeding 50 % in people over 80 years of age. ACO more commonly develops in smokers with asthma or non-smokers with long-standing asthma complicated by COPD symptoms. According to Ukrainian experts, the problem of differentiating and managing patients with overlapping signs of asthma and COPD is becoming increasingly important in the context of increasing life expectancy and smoking prevalence. Pathophysiological mechanisms of ACO include both neutrophilic and eosinophilic inflammation. The nature of the inflammatory process determines the choice of treatment strategies. The main risk factors for the development of ACO include age, smoking, bronchial hyperreactivity, airway remodeling, and chronic inflammation. Irreversible changes in the small bronchi contribute to the development of persistent obstruction, which brings the pathogenesis of asthma and COPD closer together. Despite the numerous hypotheses about the formation of ACO, there is no single view on the etiology and pathogenesis of this syndrome. To improve diagnosis, international criteria for ACO were proposed in 2016. Treatment requires an individualized approach with the use of inhaled glucocorticoids, bronchodilators, pulmonary rehabilitation, smoking cessation, and patient education. Further research, including at the national level, is needed to improve diagnostic algorithms and therapeutic strategies to improve the prognosis and quality of life of patients with ACO in Ukraine.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, asthma-COPD overlap.

REFERENCES

- Pertseva TO, Konopkina LI, Babenko AO. Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: potential diagnostic criteria and treatment principles. *Asthma and allergy*. 2020;1:43–53. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-43-53.
- Mart MF, Peebles RS Jr. Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:161–166. doi:10.1016/j.coi.2020.10.006.
- Wheaton AG, Pleasants RA, Croft JB, Ohar JA, Heidari K, Mannino DM, et al. Gender and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *J Asthma*. 2016;53(7):720–731. doi:10.3109/02770903.2016.1154072.
- Krishnan JA, Nibber A, Chisholm A, Price D, Bateman ED, Bjermer L, et al. Prevalence and characteristics of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in routine primary care practices. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(9):1143–1150. doi:10.1513/AnnalsATS.201809-607OC.
- Soriano JB, Davis KJ, 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):474–481. doi: 10.1378/chest.124.2.474.
- De Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013;8(5):e62985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062985>.
- Henriksen AH, Langhammer A, Steinshamn S, Mai XM, Brumpton BM. The prevalence and symptom profile of asthma-COPD overlap: the HUNT Study. *COPD*. 2018;15(1):27–35. doi:10.1080/15412555.2017.1408580.
- Vaz Fragoso CA, Murphy TE, Agogo GO, Allore HG, McAvay GJ. Asthma-COPD overlap syndrome in the US: a prospective population-based analysis of patient-reported outcomes and health care utilization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:517–527. doi: 10.2147/COPD.S121223.
- Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, spetsializovanoi ta ekstrenoyi medychnoyi dopomohy. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen' (Unified clinical protocol for primary, specialized and emergency medical care. Chronic obstructive pulmonary disease). Kyiv: Ministry of Health of Ukraine. 2024. Available from: <https://www.dec.gov.ua/?ZG93bmXvYWQ=d3AtY29udGVudC91cGxvYWRzLzIwMjQyMDkveWtwbWRfMTYxMF9ob3psLnBkZg> (last accessed 28.04.2025).
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645–2653. doi:10.1056/NEJMoa032158.
- Balzano G, Stefanelli F, Iorio C, De Felice A, Melillo EM, Martucci M, et al. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease: relationship with neutrophils and airway function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1486–1492. doi:10.1164/ajrccm.160.5.9810105.
- Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax*. 1996;51(3):267–271. doi: 10.1136/thx.51.3.267.
- Perng DW, Huang HY, Chen HM, Lee YC, Perng RP. Characteristics of airway inflammation and bronchodilator reversibility in COPD: a potential guide to treatment. *Chest*. 2004;126(2):375–381. doi:10.1378/chest.126.2.375.
- Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1277–1285. doi:10.1164/ajrccm.158.4.9802078.
- Vernooy JH, Lindeman JH, Jacobs JA, Hanemaaijer R, Wouters EF. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest*. 2004;126(6):1802–1810. doi: 10.1378/chest.126.6.1802.
- Churg A, Wang RD, Tai H, Wang X, Xie C, Dai J, et al. Macrophage metalloelastase mediates acute cigarette smoke-induced inflammation via tumor necrosis factor- α release. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(8):1083–1089. doi: 10.1164/rccm.200212-1396OC.

17. Chou KT, Su KC, Huang SF, Hsiao YH, Tseng CM, Su VY, et al. Exhaled nitric oxide predicts eosinophilic airway inflammation in COPD. *Lung*. 2014;192(4):499–504. doi: 10.1007/s00408-014-9591-8.
18. Chou KT, Su KC, Hsiao YH, Huang SF, Ko HK, Tseng CM, et al. Post-bronchodilator reversibility of FEV1 and eosinophilic airway inflammation in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(4):152–157. doi: 10.1016/j.arbres.2017.01.014.
19. Kobayashi S, Hanagama M, Yamada S, Ishida M, Yanai M. Inflammatory biomarkers in asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2117–2123. doi:10.2147/COPD.S113647.
20. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J*. 2001;17(5):946–953. doi: 10.1183/09031936.01.17509460.
21. Chrysafakis G, Tzanakis N, Kyriakoy D, Tsoumakidou M, Tsiligianni I, Klimathanaki M, et al. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. *Chest*. 2004;125(1):71–76. doi:10.1378/chest.125.1.71.
22. Dziublyk OY, Dziublyk YO. Today's view on COPD: what is worth focusing on? *Ukr Pulmonol J*. 2024;32(1):18–23. doi:10.31215/2306-4927-2024-32-1-18-23.
23. Nakaz MOZ Ukraini vid 08.10.2013 № 868 «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya mediko-tehnologichnih dokumentiv zi standartizatsii medichnoi dopomogi pri bronhialniy astmi». Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi) medichnoi dopomogi «Bronhialna astma» (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.10.2013 № 868 “On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Aid in Bronchial Asthma”. Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) medical care “Bronchial asthma”). Kyiv: MOZ Ukraini. 2013. 54 p.
24. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*. 2010;65(5):384–390. doi: 10.1136/thx.2009.126722.
25. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1308–1311. doi: 10.1164/rccm.200304-503OC.
26. Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest*. 2007;132(6):1871–1875. doi: 10.1378/chest.07-1047.
27. Jang AS, Lee JH, Park SW, et al. Risk factors related to fixed airway obstruction in patients with asthma after antiasthma treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(5):408–412. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60564-9.
28. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1529–1534. doi: 10.1164/ajrccm.155.5.9154853.
29. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662–671. doi: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
30. Perng DW, Chen PK. The relationship between airway inflammation and exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(4):325–335. doi:10.4046/trd.2017.0085.
31. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:283–289. doi: 10.2147/COPD.S30651.
32. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med*. 1978;298(23):1277–1281. doi: 10.1056/NEJM197806082982303.
33. Sköld CM. Remodeling in asthma and COPD-differences and similarities. *Clin Respir J*. 2010;4 Suppl 1:20–27. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00193.x.
34. Panizza JA, James AL, Ryan G, et al. Mortality and airflow obstruction in asthma: a 17-year follow-up study. *Intern Med J*. 2006;36(12):773–780. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01214.x.
35. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. 2003;58(4):322–327. doi: 10.1136/thorax.58.4.322.
36. Scichilone N, Battaglia S, La Sala A, et al. Clinical implications of airway hyper-responsiveness in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):49–60. doi: 10.2147/copd.2006.1.1.49.
37. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 2):S77–S120.
38. Orie NG. The Dutch hypothesis. *Chest*. 2000;117(2 Suppl):299S.
39. Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D, Cohen SE, Newbold P, Rapley L, et al. Biological clustering supports both “Dutch” and “British” hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):63–72.e10. doi:10.1016/j.jaci.2014.06.035.
40. Henriksen AH, Langhammer A, Steinshamn S, Mai XM, Brumpton BM. The prevalence and symptom profile of asthma-COPD overlap: the HUNT Study. *COPD*. 2018;15(1):27–35. doi:10.1080/15412555.2017.1408580.
41. Covar RA, Fuhlbrigge AL, Williams P, Kelly HW. The Childhood Asthma Management Program (CAMP): Contributions to the understanding of therapy and the natural history of childhood asthma. *Curr Respir Care Rep*. 2012;1(4):243–250. doi:10.1007/s13665-012-0026-9.
42. Feshchenko YuI. Bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease: prospective global strategy of management, modern diagnostic methods, contemporary approaches to therapy. *Asthma and allergy*. 2015;4:38–42.
43. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma prevention and treatment. 2024. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf (last accessed 28.04.2025).
44. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602–615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST.
45. Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Koarai A, Sugiura H, Minakata Y, et al. Exhaled nitric oxide cutoff values for asthma diagnosis according to rhinitis and smoking status in Japanese subjects. *Allergol Int*. 2011;60(3):331–337. doi: 10.2332/allergolint.10-OA-0277.
46. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Marott JL, Lange P. Combined value of exhaled nitric oxide and blood eosinophils in chronic airway disease: the Copenhagen General Population Study. *Eur Respir J*. 2018;52(2). DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00616-2018>.
47. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016;48(3):664–673. doi: 10.1183/13993003.00436-2016.
48. Esmailzadeh H, Nabvzadeh H, Gholami MA, Yousefi MR, Mortazavi N, Vali M. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): risk factors and contributing factors. *Med J Islam Repub Iran*. 2022;36:151. doi:10.47176/mjiri.36.151.
49. Awad MT, Sankari A. Asthma and COPD Overlap. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592422/> (last accessed 28.04.2025).
50. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):675–679. doi: 10.1164/rccm.2112096.
51. Freiler JF. The asthma-COPD overlap syndrome. *Fed Pract*. 2015;32(Suppl 10):19S–23S.
52. Venkata AN. Asthma-COPD overlap: review of diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(2):155–161. doi: 10.1097/MCP.0000000000000649.
53. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):904–912. doi: 10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00126.
54. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease:

- analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):745–756. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30190-0.
55. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117–126. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
 56. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129(1):15–26. doi: 10.1378/chest.129.1.15.
 57. Ishiura Y, Fujimura M, Shiba Y, Ohkura N, Hara J, Kasahara K. A comparison of the efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in asthma-COPD overlap syndrome. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;35:28–33. doi: 10.1016/j.pupt.2015.10.005.
 58. Ishiura Y, Fujimura M, Ohkura N, Hara J, Kasahara K, Ishii N, et al. Effect of triple therapy in patients with asthma-COPD overlap. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019;57(8):384–392. doi: 10.5414/CP203382.
 59. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(11):891–901. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70187-0.
 60. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1613–1629. doi: 10.1056/NEJMoa1708208.
 61. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
 62. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648–654. doi: 10.1183/09031936.00102509.
 63. Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G. Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD002997. doi: 10.1002/14651858.CD002997.pub5.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконувалась без жодної фінансової підтримки.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The work was not funded.

Цитування: Зубченко СО, Вільцанюк ОО. Поєднання бронхіальної астми та ХОЗЛ: виклики сьогодення. Астма та алергія. 2025;24(2):50–60. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-2-50-60.

Cited: Zubchenko S, Viltaniuk O. Combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: today's challenges. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2025;24(2):50–60. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-2-50-60. Ukrainian.

Відомості про авторів

С. О. Зубченко*

д. м. н., професор кафедри клінічної імунології та алергології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Адреса: вул. Пекарська, 69, Львів, Львівська область, 79010, Україна
E-mail: svitlana_zu@meta.ua
<http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>

О. О. Вільцанюк

к. м. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
Адреса: вул. Пирогова, 56, Вінниця, Вінницька область, 21018, Україна
E-mail: viokol1983@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4788-5339>

Information about authors

S. Zubchenko

MD of Sciences, Professor, Department of BClinical Immunology and Allergology, State non-profit enterprise 'Danulo halytsky national medical university in Lviv'
Address: st. Pekarska, 69, Lviv, Lviv region, 79010, Ukraine.

O. Viltaniuk

PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya
Address: Pirogova st., 56, Vinnytsia, Vinnytsia region, 21018, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 28.04.2025 р.

Після доопрацювання / Revised: 09.05.2025 р.

Прийнято до друку / Accepted: 15.05.2025 р.