

Н. С. Слепченко, К. Д. Дмитрієв, Н. В. Цимбалюк, Ю. М. Мостовой БРОНХІАЛЬНА АСТМА ТА ПАЛІННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Бронхіальна астма є гетерогенним захворюванням, з хронічним запаленням у дихальних шляхах, що проявляється наявністю таких респіраторних симптомів як візінг, задишка, відчуття скутості у грудній клітці та кашель, які здатні варіювати у своїй інтенсивності, разом із варіабельною обструкцією дихальних шляхів [3,8]. Захворюваність на бронхіальну астму, за даними Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) 2020 року, складає від 1 до 18 % населення світу. За даними Українських вчених та даних центру Громадського Здоров'я МОЗ України на бронхіальну астму страждає 7,1 — 7,3 % дорослого населення у мешканців міст та 5,7 % у мешканців сільської місцевості [4].

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я станом на 2015 рік у світі було 1,1 мільярд чоловік які вживали тютюнові вироби, що на той час складало близько 15 % від усього населення планети. Цей показник був значно вищий у країнах Європи, та складав в середньому 28,7 %. В Україні, за даними ВООЗ, палять 49,4 % чоловіків та 14 % дівчат [7].

Тютюнопаління асоційоване з різними формами раку легень (РЛ), хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) і має певне значення у збільшенні частоти гострих респіраторних інфекцій, підвищенні ризику виникнення бронхіальної астми, ідіопатичного фіброзу легень [1].

Матеріали методи

В даному огляді викладені сучасні уявлення про взаємозв'язок паління та бронхіальної астми. Використані дані 15 статей, ключові положення яких викладені у даній статті.

Результати

З такою значною поширеністю паління у дорослій популяції не дивним є наявність пацієнтів за астмою, що палять. Проте питання полягає у тому, наскільки багато таких пацієнтів? Чи наявність хронічного респіраторного захворювання зупиняє їх від цієї пагубної звички?

Відповідь на дані запитання є невтішною. За даними багатьох досліджень поширеність паління серед пацієнтів з бронхіальною астмою принаймні не меншою від поширеності у популяції, а деякі дослідження навіть стверджують, що вона є навіть більшою.

За даними Центру Контролю та Профілактики Захворювань (Centers for Disease Control and Prevention) в США палить 17 % населення, а серед пацієнтів з брон-

хіальною астмою становить 21 % [11]. За даними різних країн, цей показник варіює від 17 до 35 %. Також значною є кількість пацієнтів з астмою, що покинули палити, що становить 22–43 % [14].

Ключовим у визначенні бронхіальної астми можна вважати хронічне запалення, яке промотується потраплянням у дихальні шляхи алергенів та повітряних поллютантів, до яких можна віднести і тютюновий дим. Це призводить до запуску імунного каскаду із виділенням багатьох біологічно активних речовин (С-реактивний білок, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин та інші) [2]. Імунна відповідь починається із сенситизації антигеном (Ag), який антиген-презентуюча клітина (АПК) презентує Т-лімфоциту. Т-лімфоцит диференціюється у Th2 клітину та починає синтезувати цитокіни, які відповідають за активацію В-клітин, еозинофілів (EOS), гіперплазію келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів та підвищену секрецію слизу. Під впливом цитокінів та антигену тучні клітини виділяють гістамін, лейкотрієни (LT) та тромбосани (Tx), що призводять до спазму гладкої мускулатури бронхів. Пошкодження дихальних шляхів також може бути обумовлено впливом протеаз та вільних радикалів, що виділяються еозинофілами, нейтрофілами та макрофагами. Запускається також каскад профібротичних змін, обумовлених проліферацією фібробластів та накопиченням позаклітинного матриксу (ЕЦМ), що призводить до ремоделювання дихальних шляхів.

Активні сполуки тютюнового диму посилюють запалення всередині дихальних шляхів та призводять до зменшення відповіді до глюкокортикостероїдів. У курців спостерігається збільшення кількості Т-лімфоцитів, макрофагів, мононуклеарів та макрофагів [6, 12]. Також у курців спостерігається більша кількість лімфоцитів у мокротинні, що асоціюється із вищими рівнями інтерлейкіну-8 [5].

З огляду на механізм розвитку астми, ми можемо спостерігати, що тютюновий дим збільшує інфільтрацію стінок бронхів імунними клітинами, що призводить до більш вираженого запалення, як всередині дихальних шляхів, так і системного.

Зміни імунної відповіді призводить до зменшення ефективності глюкокортикостероїдів (ГКС) у даної групи пацієнтів. Описано декілька можливих механізмів резистентності до глюкокортикостероїдів у даних пацієнтів.

Перший механізм — це дисфункція ферменту деацетилази гістонів 2 (HDAC2). Через збільшення експресії прозапальних генів, що спостерігається при астмі та палінні, виникає ацетилювання шістонів через блокування ферменту HDAC2, що в свою чергу призводить до відкриття хроматинових структур, транскрипції генів та

Вплив паління на перебіг бронхіальної астми [13]

Побічний ефект	Результати
Більша поширеність астми	Більша поширеність астми, особливо у жінок курців, при порівнянні їх із жінками, що не палять
Захворюваність на астму	Паління збільшує ризику виникнення астми у дорослих із алергічними реакціями з чіткими дозо-залежними ефектами паління
Вищий рівень захворюваності та смертності від астми	Курці з астмою мають вищий ризик розвитку важких симптомів, більшу частоту загострень, гіршу якість життя, паління також асоціюється з більшою кількістю нападів астми та смертністю
Важкий перебіг астми	Статус паління та його тривалість корелюють із важкістю астми; цей взаємозв'язок краще прослідковувався у курців зі стажем > 20 пачко/років
Неконтрольована астма	Нижчий контроль бронхіальної астми був продемонстрований у популяційних та контрольованих дослідженнях. Статус та тривалість паління мають дозо-залежний зв'язок із контролем астми.
Прискорене зниження легеневої функції	Швидкість зниження функції зовнішнього дихання більша у курців з бронхіальною астмою в порівнянні із некурцями.
Фіксована обструкція дихальних шляхів	У пацієнтів з астмою, що палять, частіше розвивається фіксована бронхообструкція.
Зменшення чутливості до кортикостероїдів	У пацієнтів з астмою, що палять, спостерігається нижча ефективність кортикостероїдів незалежно від шляху введення.

збільшення синтезу прозапальних цитокінів. При зниженій активності даного ферменту ГКС не здатні досягти своєї максимальної ефективності.

Другий механізм пов'язаний із змінами у глюкокортикоїдних рецепторах. Глюкокортикоїдні рецептори поділяються на α та β , саме через α -рецептори глюкокортикоїди здійснюють свій лікувальний ефект. Проте вони також зв'язуються з β -рецепторами, що може зменшувати їх лікувальний вплив. β -рецептори знаходяться у великій кількості на поверхні нейтрофілів, кількість яких збільшується на фоні паління, що і призводить до нижчої ефективності ГКС у курців.

Третій механізм пов'язаний із змінами профілю та кількості цитокінів у дихальних шляхах на тлі паління. Збільшення кількості таких цитокінів як ІЛ-2, ІЛ-4, фактора некрозу пулин α пов'язані із меншою ефективністю глюкокортикоїдів [13].

Оскільки ГКС є основною групою препаратів у лікуванні бронхіальної астми, невідомою є велика кількість досліджень на тему паління і ефективності ГКС. Так у одному із досліджень визначали ефективність ГКС у трьох груп пацієнтів з астмою — курці, колишні курці, некурці. Цікавим є те, що на момент включення у дослідження групи не відрізнялись за клінічними та інструментальними показниками, проте лише некурці продемонстрували значиме покращення об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) після лікування ГКС та статистично значиму різницю за всіма іншими параметрами при порівнянні

їх з курцями [15]. У іншому дослідженні вивчалась ефективність ГКС у молодих пацієнтів з астмою, середній вік обох груп був близько 29 років. Стаж паління для курців складав лише 7 пачко/років. Навіть при такій незначній тривалості паління і незважаючи на схожі параметри функції зовнішнього дихання, курці мали значно нижні показники денної пікфлоуметрії, більше симптомів в денний та нічний час та гіршу якість життя при порівнянні із некурцями на старті дослідження та продемонстрували гіршу динаміку після лікування ГКС [10].

Інша група препаратів, метаболізм яких порушується у курців — це теофіліни. Так за даними досліджень, кліренс теофілінів швидший на 60–100 % у курців і відмова від паління навіть на 1 тиждень сповільнює його метаболізм на 35 % [15].

Висновки

Поєднання бронхіальної астми та паління справляє вкрай негативний вплив на імунні процеси у дихальних шляхах, що призводить до зміни клітинного та цитокінового пейзажу у стінці та просвіті бронхів. Такі зміни тягнуть за собою зміни у симптомах, які проявляються більше та важче у пацієнтів з астмою, що палять; гірший контроль за перебігом захворювання, прискорення падіння функції зовнішнього дихання і, що особливо важливо, до зниження ефективності глюкокортикоїдів, які являються основною групою препаратів у лікуванні бронхіальної астми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мостовой ЮМ, Слєпченко НС. Тютюнопаління та захворювання респіраторної системи. Здоров'я України. 2010;3(232):32–33
2. Мостовой ЮМ, Слєпченко НС, Дмитрієв КД. Астма та серце. Укр. пульмонолог. журнал. 2019;3:37–42. doi: 10.31215/2306-4927-2019-105-3-37-42.
3. Мостовой ЮМ. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін. Київ: Центр ДЗК. 2020.
4. Фещенко ЮІ. Актуальні проблеми сучасної пульмонології. Український пульмонологічний журнал. 2018;3:5–12.
5. Chalmers GW, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002;57(3):226e30.
6. Di Stefano A, et al. Decreased T lymphocyte infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2001;31(6):893e902.
7. Global Health Observatory data. Prevalence of tobacco smoking. WHO. 2016. <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and prevention. Global Initiative for Asthma (updated 2020). 2020.

REFERENCES

1. Mostovoy YuM, Slepchenko NS. Tyutyunopalinnya ta zakhvoryuvannya respiratornoyi systemy (Smoking and diseases of the respiratory system). *Zdorov'ya Ukrainy*. 2010;3(232):32–33
2. Mostovoy YuM, Slepchenko NS, Dmytriiev KD. Astma ta serce (Asthma and heart). *Ukr. pulmonol. zhurnal*. 2019;3:37–42. doi: 10.31215/2306-4927-2019-105-3-37-42.
3. Mostovoy YuM. Suchasni klasyfikatsiyi ta standarty likuvannya zakhvoryuvan vnutrishnikh organiv. Nevidkladni stany v terapiyi. Analizy: normatyvni pokaznyky, traktuvannya zmin (Modern classifications and standards of treatment of diseases of internal organs. Emergencies in therapy. Analyzes: normative indicators, interpretation of changes.). Kyiv: Tsentr DZK. 2020.
4. Feshchenko Yul. Aktualni problemy suchasnoyi pulmonologiyi (Actual problems of modern pulmonology). *Ukr. Pulmonol. Zhurn*. 2018;3:5–12.
5. Chalmers GW, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002;57(3):226e30.
6. Di Stefano A, et al. Decreased T lymphocyte infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2001;31(6):893e902.
7. Global Health Observatory data. Prevalence of tobacco smoking. WHO. 2016. <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>

9. Jarjour N, Kelly E. Pathogenesis of asthma. *Medical Clinics*. 2002;86(5):P925–P936. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(02\)00087-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(02)00087-1)
10. Lazarus S, Chinchilli V, Rollings N, et al. Smoking Affects Response to Inhaled Corticosteroids or Leukotriene Receptor Antagonists in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):783–790. doi: 10.1164/rccm.200511-1746OC.
11. Percentage of People with Asthma who Smoke. CDC. Available at: https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/asthma_stats_factsheet.pdf
12. Saetta M, et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1304e9.
13. Tamimi A, Serdarevic D, Hanania N. The effects of cigarette smoke on airway inflammation in asthma and COPD: Therapeutic implications. *Respiratory Medicine*. 2012;106:319–328.
14. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *European Respiratory Journal*. 2004;24:822–833. DOI: 10.1183/09031936.04.00039004
15. Zevin S, Benowitz N. Drug interactions with tobacco smoking. *Clin Pharmacokinetics* 1999;36:425–438.
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and prevention. Global Initiative for Asthma (updated 2020). 2020.
9. Jarjour N, Kelly E. Pathogenesis of asthma. *Medical Clinics*. 2002;86(5):P925–P936. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(02\)00087-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(02)00087-1)
10. Lazarus S, Chinchilli V, Rollings N, et al. Smoking Affects Response to Inhaled Corticosteroids or Leukotriene Receptor Antagonists in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):783–790. doi: 10.1164/rccm.200511-1746OC.
11. Percentage of People with Asthma who Smoke. CDC. Available at: https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/asthma_stats_factsheet.pdf
12. Saetta M, et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1304e9.
13. Tamimi A, Serdarevic D, Hanania N. The effects of cigarette smoke on airway inflammation in asthma and COPD: Therapeutic implications. *Respiratory Medicine*. 2012;106:319–328.
14. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *European Respiratory Journal*. 2004;24:822–833. DOI: 10.1183/09031936.04.00039004
15. Zevin S, Benowitz N. Drug interactions with tobacco smoking. *Clin Pharmacokinetics* 1999;36:425–438.