

## Ю. І. Фещенко, М. О. Полянська, С. Г. Опімах, С. М. Москаленко, І. В. Зволь ЧИННИКИ РИЗИКУ ТА ТРИГЕРИ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В УМОВАХ ВОЄННОГО ЧАСУ

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

### ЧИННИКИ РИЗИКУ ТА ТРИГЕРИ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В УМОВАХ ВОЄННОГО ЧАСУ

Ю. І. Фещенко, М. О. Полянська, С. Г. Опімах,  
С. М. Москаленко, І. В. Зволь

Резюме

Загострення астми — це епізоди, що характеризуються прогресуючим посиленням симптомів задишки, кашлю, хрипів або відчуття стиснення в грудях і зниженням функції легень, вони являють собою зміну звичайного стану пацієнта, достатню для того, щоб вимагати зміни лікування. Існує багато причин, які можуть призвести до посилення тяжкості та загострень астми. Чинники ризику збільшують шанси виникнення загострень, тоді як тригери — це умови або ситуації, які призводять до фактичного виникнення загострень. Ризик загострень астми пов'язаний із багатьма факторами, включаючи рівень контролю астми, тяжкість перебігу БА, стан легеневої функції, психосоціальний статус, попередній анамнез майже смертельних нападів, кількість ліків від астми, реакцію на лікування, супутні захворювання, професійні шкідливості, сенсibilізацію, забруднення в приміщенні та на вулиці. Погана прихильність до лікування є основною причиною втрати контролю над астмою, вона ж часто є підґрунтям для початку загострень. Тригери загострень БА різноманітні. Найпоширенішими причинами загострень є вплив зовнішніх агентів, таких як алергени, забруднювачі повітря та інфекції дихальних шляхів. Загострення астми також можуть бути спровоковані фізичними вправами, змінами погоди, холодним або сухим повітрям, продуктами харчування, лікарськими засобами, екстремальними емоціями та ін. Війна і умови воєнного стану несуть економічні, екологічні, психологічні передумови для погіршення перебігу бронхіальної астми і підвищення ризику її загострень.

**Ключові слова:** астма, загострення астми, тригери, фактори ризику, вірусна інфекція, алергія, забруднення повітря.

Укр. пульмонол. журнал. 2025;33(3):5–14.

Фещенко Юрій Іванович

Генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Академік НАМН України, професор

10, вул. М. Амосова, 03038, Київ,

Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

<https://orcid.org/0000-0002-4505-8287>

### ASTHMA EXACERBATIONS RISK FACTORS AND TRIGGERS DURING WARTIME

Y. I. Feshchenko, M. O. Polianska, S. G. Opimakh,  
S. M. Moskalenko, I. V. Zvol

Abstract

*The aim of the study:* tExacerbations of asthma are episodes characterized by a progressive increase of shortness of breath, cough, wheezing or chest tightness and decrease in lung function, and represent a change from the patient's usual status that is sufficient to require a change in treatment. There are many reasons that can lead to increased severity and exacerbations of asthma. Risk factors increase the chances of an exacerbation, while triggers are conditions or situations that lead to the actual occurrence of an exacerbation. The risk of asthma exacerbations is associated with many factors, including the level of asthma control, severity of asthma, lung function status, psychosocial status, previous history of near-fatal attacks, number of asthma medications, response to treatment, comorbidities, occupational hazards, sensitization, indoor and outdoor pollution. Poor adherence to treatment is the main cause of loss of asthma control, and it is also often the basis for the onset of exacerbations. The triggers of asthma exacerbations are diverse. The most common causes of exacerbations are exposure to external agents such as allergens, air pollutants and respiratory tract infections. Asthma exacerbations can also be triggered by physical exercise, weather changes, cold or dry air, foods, medication, extreme emotions etc. War and wartime conditions carry economic, environmental, and psychological prerequisites for worsening the course of bronchial asthma and increasing the risk of its exacerbations.

**Key words:** asthma, asthma exacerbation, triggers, risk factors, viral infection, allergy, air pollution

Ukr. Pulmonol. J. 2025;33(3):5–14.

Yurii I. Feshchenko

Director of SO "National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F. G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Academician of NAMS of Ukraine", professor

03038, Kyiv, 10, M. Amosova str.

Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

<https://orcid.org/0000-0002-4505-8287>

Бронхіальна астма (БА) є одним із найпоширеніших хронічних респіраторних захворювань, яке вражає 300 мільйонів людей у всьому світі. Значна частина захворюваності та економічних витрат при астмі пов'язана із невідкладною допомогою при загостреннях БА. Щорічно у Сполучених Штатах здійснюється приблизно 15 мільйонів амбулаторних візитів, 2 мільйони відвідувань відділень невідкладної допомоги та 500 000 госпіталізацій для лікування загострень астми і близько 4000 випадків смертей від неї. Загострення, що вимагають лікування у відділенні невідкладної допомоги або госпіталізації, мають місце лише у 20 %

хворих на астму, при цьому ці події обумовлюють понад 80 % загальних прямих витрат при БА [1]. Загалом, астма є причиною приблизно 1 з кожних 250 смертей у всьому світі. Багатьом із смертей можна було запобігти, тому що вони сталися через неоптимальний тривалий медичний догляд і затримку в отриманні допомоги під час останнього нападу [2]. І хоча рівень смертності від астми знизився, він все ще становить від 1,6 випадків на 100 000 населення у Фінляндії до 9,3 — у Данії, 1,1 випадків на 100 000 населення у США [3]. Смертність від астми в Україні оцінюється в 0,29 на 100 000 населення [4].

Загострення астми — це епізоди, що характеризуються прогресуючим посиленням симптомів задишки, кашлю, хрипів або відчуття стиснення в грудях і знижен-

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31215/2306-4927-2025-33-3-5-14

ням функції легень, вони являють собою зміну звичайного стану пацієнта достатню для того, щоб вимагати зміни лікування. Загострення можуть виникати у пацієнтів із попередньо існуючим діагнозом астми або, іноді, як перший прояв астми [5]. Існує багато причин, які можуть призвести до посилення тяжкості та загострень астми, вони мають різні механізми, але їх остаточний результат є загальним: посилення запалення та бронхіальної обструкції [6]. Причини загострень БА розглядаються під різними кутами: як чинники ризику та як тригери. Чинники ризику збільшують шанси виникнення загострень, тоді як тригери – це умови або ситуації, які призводять до фактичного виникнення загострень [7].

### Чинники ризику загострень БА

Ризик загострень астми пов'язаний із багатьма факторами, включаючи рівень контролю астми, тяжкість перебігу БА, стан легеневої функції, психосоціальний статус (як можливість звернення за допомогою у разі клінічного погіршення), попередній анамнез майже смертельних нападів і реакцію на лікування. Попереднє загострення є важливим чинником ризику майбутніх загострень, а «часті загострення» представляють окремий клінічний фенотип астми. Нещодавні тяжкі загострення астми є сильним незалежним фактором прогнозування майбутніх загострень і, як такі, повинні розглядатися як частина клінічної оцінки пацієнтів із тяжкою астмою або астмою, яка тяжко піддається лікуванню [8].

Існує також багато інших характеристик і станів, що впливають на ризик загострення БА, таких як кількість ліків від астми, супутні захворювання, професійні шкідливості, сенсibilізація, забруднення в приміщенні та на вулиці, дисфункція малих дихальних шляхів, втрата еластичної віддачі легень, психологічні фактори, сімейні та соціальні умови. Це також переконання пацієнтів (або переконання батьків у випадку дітей) та очікування, погана техніка інгаляції та/або недотримання призначеного лікування, активне чи пасивне куріння та вплив алергенів [9].

Підвищення рівня еозинофілів крові пов'язане з підвищеним ризиком загострень, і на сьогоднішній день це найбільш релевантний маркер ризику загострень. Зменшення частоти загострень, яке забезпечується терапією антитілами проти IgE, TSLP (тимічного стромального лімфопоетину, thymic stromal lymphopoietin), IL-5 та IL-4/IL-13, підтверджує концепцію того, що T2-асоційована астма пов'язана із підвищеним ризиком загострень [9].

Погана прихильність до лікування є основною причиною втрати контролю над астмою на популяційному рівні, вона ж часто є підґрунтям для початку загострень. Хоча лікування інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) здатне зменшити частоту загострень у всіх діапазонах доз, для досягнення цієї мети необхідне дотримання прийому принаймні 75 % призначеної дози. До 24 % загострень можна пояснити поганою прихильністю, яка часто є ненавмисною через погану техніку інгаляції. Неправильна техніка інгаляції (спостерігається у 80 % пацієнтів з астмою), а також неоптимальна прихильність до лікування (спостерігається у 75 % пацієнтів) є важливими модифікованими факторами, що сприяють виникненню симптомів

і загострень [10]. Крім того, пацієнти з астмою, які зверталися до відділення невідкладної допомоги, часто повідомляли про те, що у них закінчився інгалятор. Використання кількох доставкових пристроїв, особливо з різними принципами дії, таких як інгалятори сухого порошку та дозовані аерозольні інгалятори, також є чинником ризику. Зміна інгаляторів без згоди пацієнта є значним фактором ризику загострення [9].

Майже смертельні епізоди астми можуть виникати у пацієнтів навіть із так званою «легкою астмою», тобто «легка астма» (крок лікування 1 і 2 згідно GINA) не обов'язково означає «астму низького ступеня ризику». У більшості випадків ці пацієнти не отримують жодного протизапального лікування на момент події. Цікаво, що гіперболічна крива, що пов'язує повторне призначення інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) і смертність від астми, вказує на сильний ефект запобігання смерті при застосуванні ІКС [9].

Чинниками ризику смерті від астми є анамнез майже смертельної астми, що вимагала інтубації та штучної вентиляції легень, госпіталізація або відвідування відділення невідкладної допомоги з приводу астми протягом минулого року, тяжкий перебіг астми, поточний прийом або нещодавнє припинення лікування системними глюкокортикостероїдами (СКС), надмірне використання  $\beta_2$ -агоністів (більш ніж одна каністра сальбутамолу на місяць), відсутність лікування ІКС, погана прихильність до лікування астми, вік > 40 років, жіноча стать, куріння, харчова, медикаментозна та інсектна алергія, вірусні інфекції, вплив алергенів, спор альтернативізму та пеніцилу, діоксиду азоту, озону, анамнез психічних захворювань або психосоціальних проблем, фізичне навантаження, погане сприйняття бронхіальної обструкції, гіперінфляція легень, вживання героїну, кокаїну [9].

Чинниками ризику госпіталізації у реанімацію та майже смертельної астми є відсутність лікування ІКС, тяжка астма, вірусні інфекції, втрата еластичної віддачі легень, фіксована бронхіальна обструкція, гіперінфляція легень, менструація, стероїдна залежність, анамнез інтубації трахеї, відстрочене застосування СКС, вживання героїну, кокаїну [9].

Чинниками тяжких загострень і потреби у невідкладній допомозі є відсутність лікування ІКС, супутня патологія, психологічні проблеми, вірусні інфекції [9].

Чинниками частих тяжких загострень ( $\geq 2$ –3 курсів СКС на рік) є відсутність лікування ІКС, вірусні інфекції, еозинофілія, куріння, генетична схильність, атопія, ожиріння, зворотність бронхіальної обструкції, хронічний синусит, низький соціо-економічний статус, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), гіперчутливість до аспірину, кліматичні особливості, грози під час сезону пилку [9].

Іншими чинниками втрати контролю і загострень БА є алекситимія (труднощі у розрізненні, визначенні та вербалізації власних емоцій, тілесних відчуттів і емоцій оточуючих людей), специфічні риси особистості і погане сприйняття симптомів, що можуть призвести до запізнілого звернення за допомогою. Етнічна приналежність також може бути визначена як чинник загострень. Темношкірі пацієнти та представники етнічних меншин

відчують непропорційно високий тягар захворюваності та смертності, пов'язаних з астмою. Вони мають більшу частку неконтрольованої астми, меншу ймовірність відповідей на лікування та вищий щорічний ризик загострень астми [11, 12]. Поширеність психологічної дисфункції, включаючи тривогу та депресію, збільшується у пацієнтів з астмою, і було показано, що вона пов'язана з тяжкістю захворювання. Тривога та депресія також є сильними предикторами поганого контролю астми [9]. Генетичні асоціації із загостреннями астми свідчать про те, що поліморфізм певних генів, які беруть участь у функції епітеліального бар'єру, а також вроджених та адаптивних імунних відповідей при астмі, пов'язані зі збільшенням частоти загострень астми та їх тяжкості [13].

#### *Вплив супутньої патології на виникнення загострень БА*

Через високу розповсюдженість БА неодмінно співіснує з іншими поширеними хронічними захворюваннями та станами. Для астми притаманна мультиморбідність, яку можна описати як наявність трьох або більше соматичних або психологічних захворювань одночасно, де жодна з патологій не є більш значимою, ніж інші, на відміну від супутніх захворювань, які супроводжують основне захворювання. Мультиморбідні стани можуть, але не обов'язково, мати біологічні чи етіологічні зв'язки. Основними групами патологічних станів при мультиморбідності є серцево-судинні та метаболічні захворювання, проблеми, пов'язані з психічним здоров'ям, та розлади опорно-рухового апарату. Найпоширенішими захворюваннями у мультиморбідності є рак, гіпертонія, хвороби серця, інсульт, діабет, артрит/остеоартрит, остеопороз, депресія, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та астма [14]. Для мультиморбідних станів притаманні загальні риси патогенезу та спільність цитокінів, які приймають участь у запальному процесі [15].

Притаманними для БА супутніми станами є алергічні захворювання, інша патологія органів дихання, розлади інших органів і систем, в тому числі пов'язані з прийомом глюкокортикостероїдів (ГКС). Теоретично при БА може мати місце будь-яка коморбідність [16]. Серед найбільш поширених супутніх захворювань, пов'язаних з астмою, є риносинусит, ГЕРХ, психологічні розлади, хронічні інфекції та синдром обструктивного апное сну (СОАС). Інші стани, які можуть впливати на контроль астми, це ожиріння, гіпервентиляція, дисфункція глотки, ХОЗЛ, atopічний дерматит, бронхоектази, гормональні порушення [17].

Захворюваннями, які підвищують ризик загострень БА, є алергічний риніт, хронічний риносинусит з або без назального поліпоза, ожиріння, дисфункціональне дихання, СОАС, ГЕРХ, тривога, депресія, алергічний бронхолегеневий аспергильоз [18, 19], а також ревматоїдний артрит та інсульт в анамнезі, подагра, вживання легких наркотиків, проблеми зі щитоподібною залозою [20], ХОЗЛ, ішемічна хвороба серця, а також кіфоз внаслідок остеопорозу [21]. Дисфункціональне дихання визначається як рецидивуючі або хронічні зміни в характері дихання, що призводить до респіраторних і нереспіраторних симптомів, таких як стиснення в грудях або

горлі, задишка, хрипи та тривога. Це загальний термін, який охоплює дисфункцію голосових зв'язок (індуковану ларингеальну обструкцію), розлад патерну дихання та синдром гіпервентиляції [22]. У хворих із СОАС загострення астми мають тяжкий перебіг [23]. Зі збільшенням частоти загострень та більш складним їх перебігом також пов'язаний дефіцит вітаміну Д [24].

Існують естроген-залежні механізми, які підсилюють опосередковане алергенами запалення і гіперреактивність дихальних шляхів. Приблизно одна третина жінок репродуктивного віку відчуває посилення симптомів астми і зниження пікової швидкості видиху (ПШВ), що корелює зі збільшенням еозинофілів у мокротинні та FeNO під час передменструальної фази внаслідок зміни продукції гормонів яєчників під час менструального циклу. Таким чином, менструальний цикл впливає на ризик загострень БА, а перименструальні загострення астми пов'язані зі збільшенням потреби у невідкладній медичній допомозі [18]. Коливання рівнів статевих гормонів у жінок призводить в тому числі до підвищення частоти загострень астми з настанням менопаузи [25].

#### **Тригери загострень БА**

Тригери загострень БА різноманітні. Найпоширенішими причинами загострень є вплив зовнішніх агентів, таких як алергени, забруднювачі повітря та інфекції дихальних шляхів. Загострення астми також можуть бути спровоковані фізичними вправами, змінами погоди, холодним або сухим повітрям, продуктами харчування, харчовими добавками, прийомом ліків, екстремальними емоційними проявами та ін. [13].

#### *Респіраторні вірусні інфекції*

Респіраторні вірусні інфекції є найпоширенішими тригерами загострень астми, і здебільшого викликаються риновірусом людини (Rhinovirus, RV), зокрема підтипами А і С, які зустрічаються найчастіше. Роль вірусних інфекцій у загостреннях астми добре відома: приблизно від 85 % до 95 % загострень БА у дітей спричинено вірусними інфекціями та до 60 % загострень астми у дорослих пов'язано з інфекціями верхніх дихальних шляхів [26]. У дітей шкільного віку показники госпіталізації через загострення астми корелюють із сезонним зростанням захворюваності на RV інфекцію у вересні–грудні та знову навесні. Подібні піки госпіталізації з приводу астми спостерігаються і у дорослих [27]. RV найчастіше виявляються під час загострень астми, включаючи тяжкі загострення астми з майже смертельною та летальною астмою, а пацієнти з алергічною астмою зазвичай відчувають більш серйозні та тривалі симптоми інфекції нижніх дихальних шляхів при RV порівняно з особами без atopії [9].

Інші респіраторні віруси також можуть викликати загострення, як-от віруси грипу (типи А і В). Під час пандемії грипу А H1N1 у 2009 році смертність і госпіталізація у відділення інтенсивної терапії з інфекцією H1N1 часто асоціювалися з астмою. Вірус парагрипу та респіраторно-синцитіальний вірус (Respiratory syncytial virus, RSV) є частими причинами загострення астми та госпіталізації. RSV — часта причина свистячого дихання у немовлят і маленьких дітей, також може спровокувати гостру астму



у дорослих, особливо у пацієнтів старше 65 років. Коронавіруси, метапневмовіруси людини, аденовіруси, бокавіруси, ентеровіруси, цитомегаловіруси, вірус простого герпесу також були виявлені при загостреннях астми, але з низькою частотою [27, 28].

#### *Вплив алергенів*

Алергени навколишнього середовища можуть спровокувати астму та її загострення. Вплив алергенів у приміщенні або на вулиці може призвести до поганого контролю та тяжких загострень астми у сенсibiliзованих пацієнтів. Алергени активують опасисті клітини для вивільнення гістаміну, простагландину D<sub>2</sub> і цистеїніл-лейкотрієнів. Медіатори викликають запальні реакції, спазм гладкої мускулатури дихальних шляхів, підвищення мікросудинної проникності та виділення слизу, одночасно послаблюють вроджену імунну відповідь і згодом підвищують сприйнятливість до вірусних інфекцій [13].

Загострення БА виникають під впливом сезонних та цілорічних алергенів. Сезонні алергени з дерев (ясен, береза, клен, дуб, горіх та ін.), трав (пахуча трава, грястиця збірна, вівсяниця лугова, тимофіївка лугова, мітлиця, тонконіг лучний, жито посівне, бермудська трава) і бур'янів (амброзія, полин, лобода та ін.) переважно походять від пилку вітрозапиленних рослин. Загалом пилок дерев виділяється першим, навесні; трави сходять пізніше навесні і на початку літа; і пилок бур'янів надходить наприкінці літа, на початку осені та зберігається до перших заморозків. Відповідно, пацієнти з алергією на пилок можуть мати значні загострення астми під час відповідного сезону або сезонів пилку [29].

До цілорічних алергенів, що викликають загострення астми, належать антигени домашніх тварин, кліщі домашнього пилу та таргани. Гострі симптоми можуть розвинути у хворих на астму, чутливих до кішок або собак, протягом декількох хвилин після входу в будинок, де проживають ці тварини. Два види кліщів домашнього пилу, *Dermatophagoides pteronyssinus* і *Dermatophagoides farinae*, є найважливішими алергенами. На відміну від алергії на домашніх тварин, пацієнти з астмою, чутливі до пилових кліщів, рідко відразу помічають симптоми, навіть якщо рівень алергену пилового кліща вдома високий. Таргани також були визначені як основні джерела алергенів, здатних спровокувати загострення астми. Позитивні шкірні проби на алерген тарганів присутні у 20–53 % пацієнтів з алергією і у 49–61 % пацієнтів з астмою. Із близько 50 видів тарганів лише три індукують алерген-специфічний IgE: американські, німецькі та азіатські/східні таргани [29].

Цвіль і грибки є аероалергенами, які можуть викликати значні симптоми астми як сезонно, так і постійно. На відміну від пилку, зазвичай цвілеві гриби мають погано визначені сезонні піки та найнижчі рівні спор цвілі в повітрі. Клінічно плісняви поділяють на дві групи: зовнішні та кімнатні [29].

Дві найпоширеніші плісняви на відкритому повітрі – це *Alternaria* та *Cladosporium*. Інші поширені зовнішні цвілі включають *Fusarium*, *Spondylocadium* і *Helminthosporium*. Ці зовнішні або польові цвілі ростуть у ґрунті, на рослинах і в гнилій рослинності, такий як

скошена трава чи згріблене листя. На концентрацію цвілі у повітрі впливають температура повітря, вітер, опади та вологість. Як правило, для звичайних грибкових спор спостерігається сезон пізнє літо–осінь. Оскільки спори плісняви дуже дрібні і менші за пилок, вони з більшою ймовірністю проникають глибоко у легені і викликають запалення нижніх дихальних шляхів. Вдихання великої кількості спор плісняви може спричинити тяжкі, небезпечні для життя загострення астми у чутливих до плісняви пацієнтів [29]. Велике клінічне значення має сенсibiliзація до *Alternaria alternata*, яка пов'язана із фенотипом тяжкої астми та тяжкими нападами астми. Сезонне посилення вегетації пліснявих грибків корелює з посиленням тяжкості астми та сезонними загостреннями. Високі концентрації плісняви в повітрі пов'язують зі збільшенням кількості екстрених візитів до лікаря у разі загострення астми. Зокрема, альтернативна асоціюється з підвищенням (майже у 200 разів) ризику тяжких загострень і потреби в госпіталізації у відділення інтенсивної терапії як у дітей, так і у дорослих [27].

Дві найбільш важливі кімнатні цвілі — 9 *Aspergillus* і *Penicillium*. Темні та вологі (часто погано вентильовані) підвали є ідеальним місцем для розвитку цвілі. Наступним за поширеністю місцем появи цвілі є ванна кімната та кухня. Грибки можуть рости на стінах будинку внаслідок просочування води та вологості [29]. Сенсibiliзація до *Aspergillus* пов'язана із частими загостреннями БА та збільшенням потреби у призначенні СКС [30]. У пацієнтів, сенсibiliзованих до *Penicillium*, мати місце значне збільшення частоти тяжких загострень, симптомів, тяжкості перебігу БА, а також значно підвищена варіабельність ПШВ [31].

Більшість пацієнтів (до 81 % хворих з алергією) є полісенсibiliзованими. Понад 50 % осіб з алергією сенсibiliзовані принаймні до шести алергенів, що негативно впливає на ризик загострень астми [13].

#### *Алергія і порушення протівірусного імунітету*

Між механізмами астми і вірусних інфекцій є різнонаправлений взаємозв'язок, поєднаний вплив алергенів і вірусів має шкідливий синергічний ефект на клінічні результати [32]. Алергічна сенсibiliзація не тільки безпосередньо приймає участь в патогенезі БА, але й підвищує сприйнятливість до респіраторних вірусних інфекцій [33]. Підвищена чутливість до вірусів може бути спричинена первинним дефектом вродженого протівірусного імунітету у деяких хворих на астму, пов'язаним із уразливістю епітелію та бар'єрною дисфункцією, або через дефекти у продукції toll-подібного рецептора 7 чи інтерферонів (IFN). Алергічна сенсibiliзація або наявність еозинофільного запалення пригнічують і механізми набутого протівірусного імунітету [34].

Порушення відповіді інтерферону на RV-інфекцію пов'язане з астмою як у дорослих, так і у дітей, і асоціюється із посиленням тяжкості загострення астми, спричиненого RV [9]. Інтерферони типу I є важливою вродженою протівірусною відповіддю на респіраторні віруси. Є докази того, що індуковане вірусом утворення інтерферону з мононуклеарних клітин периферичної крові, плазмоцитодів дендритних клітин і епітеліальних клітин

бронхів зменшується у деяких пацієнтів з алергічною астмою. Дефіцит імунної відповіді на вірусні інфекції може бути присутнім при запальних станах 2 типу, причому продукція інтерферону обернено корелює зі збільшенням еозинофілії в дихальних шляхах, рівня IL-4 і загального IgE в сироватці крові [27].

Пов'язані з астмою порушення захисних механізмів та структурні аномалії бронхів підвищують чутливість до респіраторних вірусів. Хронічне запалення дихальних шляхів і зниження мукоциліарного кліренсу на тлі зміненої імунної відповіді сприяють реплікації та поширенню вірусу [35]. В свою чергу, респіраторні віруси вражають епітелій дихальних шляхів і можуть призвести до запалення 2-го типу, що характеризується переважанням еозинофілів, які є ключовими для ескалації запальної відповіді. Наявність запалення 2-го типу та відповідне підвищення рівня певних біомаркерів суттєво впливає на ризик та механізми загострень [33].

Вірус-індуковані загострення астми відрізняються від інших загострень астми на молекулярному рівні і, як правило, мають більшу тяжкість. Після респіраторних вірусних інфекцій повільно, але на тривалий час, підвищуються рівні цитокінів Th2. Це може пояснити тривалі післяінфекційні симптоми, які спостерігаються у пацієнтів з астмою. Існує реципрокний патогенетичний механізм, який продовжує цикл вірусної інфекції та запалення дихальних шляхів. У післяінфекційний період пацієнти мають підвищений ризик загострень астми неінфекційної природи, оскільки віруси пошкоджують епітеліальний бар'єр дихальних шляхів і тим самим відкривають шлях для алергенів і подразників, які викликають наступні загострення [32, 33].

Отже, пацієнти з астмою не тільки більш схильні до вірусних інфекцій, але й переживають більш тяжкі загострення та тривале одужання. Запальна реакція, викликана вірусними патогенами, може посилити бронхоконстрикцію та гіперсекрецію слизу, що погіршує дихальну функцію. Вірусні інфекції загалом сприяють прогресуванню хронічних захворювань легень [35].

#### *Бактеріальні інфекції*

Бактеріальні інфекції також можуть викликати загострення астми, як правило, на підґрунті порушення антибактеріального захисту після вірусної респіраторної інфекції. Існує двонаправлена взаємодія між вірусами та бактеріями, яка впливає на тяжкість астми, а також на ймовірність загострення. Вірусні інфекції сприяють руйнуванню епітеліальних шарів дихальних шляхів і експресії рецепторів, які бактерії використовують для проникнення. Коінфекції респіраторних вірусів і *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria influenzae* та/або *Streptococcus pneumoniae* мають вплив на ризик більш тяжких загострень астми [13]. Бактеріальні інфекції можуть порушити мукоциліарний кліренс і збільшити утворення слизу в легенях, а також можуть спричинити хронічне запалення нижніх дихальних шляхів. Респіраторні віруси можуть порушувати антибактеріальний захист альвеолярних макрофагів людини і таким чином сприяти появі бактеріальних інфекцій або зміні мікробіому [27]. Хоча відомо, що багато бактеріальних інфекцій спричиняють загост-

рення астми у сприйнятливих осіб, останнім часом увагу було зосереджено на інфекціях нижніх дихальних шляхів, викликаних атипovими бактеріями. Вважається, що *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia pneumoniae* є звичайними збудниками астми. Чи є ці бактерії чинниками виникнення захворювання чи збудниками загострень, ще остаточно не встановлено; однак є також дані, що інфекція атипovими бактеріями може бути чинником, що сприяє розвитку астми, яка важко піддається лікуванню [29].

#### *Куріння*

Тютюновий дим залишається одним із найзначніших тригерів численних захворювань, незважаючи на зростання обізнаності населення про згубний вплив куріння. У всьому світі близько половини дорослого населення, хворого на астму, є нинішніми або колишніми курцями сигарет. Взаємодія куріння сигарет і астми є несприятливою і включає вплив на місцеве запалення дихальних шляхів і системне запалення низького ступеня, ремоделювання тканин та нечутливість до лікування ГКС [36]. Куріння є чинником ризику частих загострень БА [37]. Пасивне куріння (second-hand smoking, вторинне куріння) впливає на зниження функції легень, а також підвищений ризик задишки, хрипів, кашлю, виникнення та загострень астми серед населення [38].

Дуже важливим є феномен «thirdhand smoke» – сторонній дим, що відноситься до поверхневого забруднення, спричиненого виділенням компонентів диму і продуктів їх хімічних перетворень, а також летючих речовин в атмосферу. Сторонній дим — це залишковий нікотин та інші хімічні забруднювачі, які залишаються в приміщенні та на поверхнях домашнього вжитку протягом тижнів або місяців після припинення активного куріння. Він справляє довгостроковий шкідливий вплив на здоров'я навіть за відсутності одночасного куріння через мимовільне та неусвідомлене надходження компонентів тютюнового диму в організм [39]. Сторонній дим складається з суміші легких, напівлєтких і нелєтких хімічних речовин, які хімічно старіють. Сигаретний дим є відомим джерелом канцерогенів, особливо поліциклічних ароматичних вуглеводнів. Неповний піроліз органічних матеріалів тютюнового диму призводить до утворення шкідливих речовин. Приблизно дві третини з них у сигаретному димі осідають на поверхнях у навколишньому середовищі. Сторонній дим включає високомутагенні та канцерогенні специфічні для тютюну нітрозаміни, такі як нітрозамінкетон, токсичні метали, алкалоїди, такі як нікотин, загальні продукти згоряння органічних матеріалів (поліциклічні ароматичні вуглеводні) та інші нестабільні органічні сполуки (акролеїн та інші альдегіди). Під час хімічного старіння склад стороннього диму з часом змінюється, і сполуки стають більш токсичними. Нікотин, забруднююча речовина в оригінальній суміші стороннього диму, може реагувати зі звичайними забруднювачами в приміщенні з утворенням додаткових шкідливих сполук. Крім того, нікотин реагує з азотистою кислотою, пов'язаною з зовнішніми чи внутрішніми джерелами. Коли нікотин поєднується з озоном, у результаті реакції утворюються вторинні органічні аерозолі.

Котинін, формальдегід, *n*-метилформамід і нікотинний альдегід є іншими побічними продуктами цієї реакції. Оскільки озонування є поширеним способом боротьби з неприємними запахами, пов'язаними із залишками тютюнового диму в квартирах і готелях, це також створює значні проблеми для здоров'я [39].

Сторонній дим – нещодавно описана небезпека для здоров'я з боку навколишнього середовища. Сторонній дим може спричинити серйозні наслідки для стану легень, печінки, шкіри, серця та нервової системи, кровотворення та кісток, що становить небезпеку для здоров'я, особливо дітей, які піддаються експозиції хімікатів через взаємодію із поверхнями і зазнають впливу шляхом перенесення шкідливих речовин з рук у рот [40]. Сторонній дим підвищує ризики виникнення БА у дітей, більш тяжкого її перебігу та збільшення частоти загострень [41].

#### *Забруднення зовнішнього повітря*

Неалергічні зовнішні подразники, які загострюють астму, є надзвичайно поширеними, їх складно ідентифікувати та усунути. Поняття «забруднення зовнішнього повітря» включає тверді частинки (*particulate matter*, PM), газоподібні забруднення (оксиди азоту, діоксид сірки, кислотні аерозолі та озон) і забруднення повітря, пов'язане з транспортом (особливо вихлопні гази дизельного двигуна, сажа, дорожній пил). Існує несприятливий вплив забруднення зовнішнього повітря на функцію легень. Доведено зв'язок між впливом забрудненого повітря в дитинстві та сенсibiliзацією до інгаляційних алергенів. Ультрадрібні частинки сажі можуть безпосередньо індукувати дозрівання дендритних клітин, що сприяє сенсibiliзації до інгаляційних алергенів. Забруднюючі речовини повітря можуть викликати міграцію запальних клітин в легені, що знижує поріг сенсibiliзації [42].

Зміни в газоподібних і твердих забруднювачах зовнішнього повітря пов'язані з щоденними астматичними симптомами, зниженням функції легень, відвідуванням відділення невідкладної допомоги та госпіталізацією через напади астми. Час затримки від контакту із забрудненим повітрям до розвитку загострення астми може становити 24 години [29, 43]. Забруднюючі повітря можуть діяти синергічно із вірусними інфекціями та спричиняти загострення астми. Тяжкість симптомів астми посилюється, а максимальні показники ПШВ знижуються зі збільшенням впливу діоксиду азоту за тиждень до респіраторної інфекції [27].

Надзвичайно негативний вплив на перебіг астми справляє дим від пожеж, який складається зі суміші твердих частинок, оксидів вуглецю, оксидів азоту, небезпечних забруднювачів повітря, водяної пари та слідових рівнів тисяч інших сполук та впливає на оксидативний стрес та запалення і чинить гостре ушкодження респіраторного тракту [44]. Дим сприяє як місцевому так і системному запаленню, пошкоджує епітелій дихальних шляхів, чинить підвищену вразливість до інфекції. Вплив диму призводить до збільшення частоти та тяжкості симптомів астми, збільшення використання ліків для полегшення симптомів астми та призначення перораль-

них ГКС, а також до загострень, що вимагають госпіталізації. Крім того, погіршення симптомів і якості життя зберігається протягом місяців після впливу диму на хворого на БА [45].

#### *Забруднення повітря в приміщеннях*

Неалергенні тригери астматичних симптомів у приміщенні – це гетерогенна група подразників, які впливають на гіперреактивність бронхів незалежним від IgE способом. Активний і пасивний тютюновий сигаретний дим, дим від дров'яних печей, відкритих камінів, негативно впливають на нижні дихальні шляхи. Випаровування та сильні запахи, додаткові подразники (як-от крейдяний пил, тальк, випаровування фарб, інсектициди, побутові спреї для чищення, поліролі, чистячі матеріали, які утворюють леткі органічні сполуки, випари кулінарної олії, інші випаровування, пов'язані із приготуванням їжі, парфуми та косметика), забруднення внаслідок неналежного обслуговування газових приладів, можуть ініціювати або посилювати симптоми астми у деяких пацієнтів. Інші забруднювачі в приміщенні включають оксид вуглецю, формальдегід, оксиди азоту та бактеріальні ендотоксини, викиди летких органічних сполук із меблів і будівельних матеріалів [29, 43]. Існує поняття «синдром хворої будівлі» – розлади здоров'я, що виникають в окремій будівлі та обумовлені впливом внутрішньо-житлового середовища та пов'язані з незадовільною якістю повітря в її приміщеннях [9].

#### *Забруднення повітря на робочому місці*

Тяжка астма може виникнути у пацієнтів, які страждають на професійну астму (*work-related asthma*, WRA). WRA охоплює як професійну астму (*occupational asthma*, OA), визначену як «астму, спричинену роботою», так і «астму, що загострюється на роботі» (*work-exacerbated asthma*, WEA), що виникає у пацієнтів із наявною або супутньою астмою та загострюється різними факторами, пов'язаними з роботою (наприклад, аероалергенами, фізичними вправами, подразниками) [42]. Астма, що загострюється на роботі зустрічається у 21,5 % хворих на БА, які працюють. Астма, пов'язана з роботою, може бути спровокована певними професійними факторами (впливом альдегідів, латексу, ізоціанатів, сполук четвертинного амонію, мінерального пилу, газу та пари) [43]. Загалом, були ідентифіковані сотні речовин як професійні подразники або алергени, які можуть викликати симптоми та загострення астми, пов'язані з роботою [29].

#### *Надмірне використання $\beta_2$ -агоністів*

Надмірне використання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії (БАКД) за відсутності застосування ІКС давно було пов'язане з госпіталізацією та смертю від астми, найкращим прикладом чого є епідемії смерті від астми, асоційовані з високими дозами фенотеролу, про які повідомлялося в Новій Зеландії та інших країнах. Крім того, було показано, що регулярне застосування  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії (БАТД) за відсутності ІКС значно підвищує ризик загострень астми та смерті від астми потенційно через



«маскувальний» ефект. Не тільки надмірне, але й регулярне застосування БАҚД (без ІКС) також було пов'язане із парадоксальним погіршенням перебігу астми. Залучені механізми не повністю вивчені, але можуть стосуватися індукції медіаторів запалення в епітеліальних клітинах бронхів  $\beta_2$ -агоністами (як БАҚД, так і БАТД), коли їх вводять за відсутності терапії ІКС [9]. Регулярне або надмірне використання БАҚД спричиняє зниження регуляції  $\beta$ -рецепторів і призводить до відсутності відповіді, що, у свою чергу, сприяє їх надмірному використанню. Надмірне використання також може бути звичним. Використання  $\geq 3$  каністр БАҚД на рік пов'язана з підвищеним ризиком відвідування відділення невідкладної допомоги або госпіталізації незалежно від ступеня тяжкості астми, тоді як використання  $\geq 12$  каністр на рік (1 каністра на місяць) підвищує ризик смерті [46].

#### *Використання лікарських засобів*

Серед побічних реакцій на ліки бронхоспазм спостігається у 2 % випадків. Анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби були задіяні у 24 % цих випадків, протиінфекційні засоби у 18 %, серцево-судинні препарати у 11 %, вакцини та імуноглобуліни у 5,5 %, засоби для розширення об'єму плазми у 5,5 %, інші ліки — у 27 %. Однак бронхоспастичні реакції не слід ототожнювати з астматичними реакціями, оскільки патогенетичні механізми, що лежать в основі цих реакцій, залишаються неясними [43].

Численні ліки викликають симптоми астми. Найпоширенішими тригерами є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і  $\beta$ -блокатори. Приблизно у 5–10 % дорослих хворих на астму симптоми різко погіршуються після прийому НПЗП. Реакція на аспірин або інші НПЗП зазвичай починається протягом години після прийому аспірину і може проявлятися значною ринореєю, слъозотечею та, потенційно, тяжким бронхоспазмом. Пацієнти, чутливі до аспірину, зазвичай реагують на всі інші НПЗП (наприклад, ібупрофен, напроксен), і варіації частоти та тяжкості побічних реакцій залежать від потужності кожного препарату в цьому класі сполук щодо інгібування активності ферменту циклооксигенази ЦОГ-1. Чутливість до НПЗП не опосередковується IgE і включає модуляцію продукції ейкозаноїдів.  $\beta$ -блокатори, що застосовуються перорально або за допомогою очних крапель (при гіпертонії або глаукомі, відповідно), можуть посилити симптоми астми через бронхоспазм. Серед інших медикаментів, загостренню астми можуть сприяти інгібітори АПФ, аміодарон,  $\beta_2$ -агоністи (парадоксальний бронхоспазм), дипіридамо́л, ергота́мін, гідрокортизон, пентамі́дин, нітрофуранто́їн, пропаче́нон, протамі́н, рентгено-контрастні речовини, вінбла́стин, наркотики (кокаїн, героїн) [29].

#### *Погодні та атмосферні явища*

Погодні та атмосферні умови, які зазвичай викликають симптоми астми, включають зміни температури та вологості, барометричного тиску або пориви вітру. Зазвичай бронхоконстрикцію у хворих на астму може викликати холодне сухе повітря. Можливо, більш важливим є вплив атмосферних змін на концентрацію сезон-

них та багаторічних алергенів. Наприклад, кількість пилку та цвілі сильно залежить від «належних» умов навколишнього середовища, щоб забезпечити успішне запилення та розмноження рослин. Крім того, із сезонними змінами (особливо восени та взимку) також збільшується вплив вірусів, таких як риновірус та грип, які часто спричиняють загострення астми [29].

#### *Стрес*

Стрес і емоційні розлади, негативні життєві події, соціально-економічні проблеми можуть спровокувати погіршення симптомів астми. Стрес може посилити запалення бронхів завдяки модуляції функції імунних клітин через нервові та гормональні шляхи. Психологічні тригери асоціюються із загостреннями та потребою у невідкладному лікуванні. Тривога може негативно впливати на контроль астми через порушення сну, втому, посилення кашлю, задишки та хрипів [43]. Сильні почуття або емоційна поведінка, наприклад сміх або плач, можуть спровокувати симптоми астми через супутню зміну патерну дихання [29].

#### *Харчування*

Вплив харчових алергенів і добавок може викликати різноманітні симптоми. Харчові добавки, які сприяють погіршенню симптомів астми після вживання деяких продуктів, включають саліцилати, консерванти, глутамат натрію та деякі барвники. Вважається, що метабісульфіт натрію, консервант у багатьох напоях (включаючи пиво та вино) і продуктах, вивільняє певну кількість діоксиду сірки, достатню, щоб спровокувати бронхоконстрикцію. Для деяких людей споживання певної їжі (найпоширенішими продуктами є молоко, яйця, арахіс, горіхи, соя, пшениця, риба та молюски) може викликати симптоми астми. Поєднання харчової гіперчутливості та погіршення симптомів астми, як правило, корелює з більш тяжким перебігом захворювання. Пацієнти з харчовою алергією та супутньою астмою відчують більш серйозні реакції на харчові алергени, ніж пацієнти без астми, оскільки їхні реакції частіше включають небезпечні для життя респіраторні симптоми [29].

#### *Фізичні вправи*

Інтенсивні фізичні навантаження також можуть викликати напади астми. Фізичні вправи можуть спричинити загострення симптомів астми, особливо якщо астма погано контролюється. Вдих через рот, виконання вправ на холодному сухому повітрі або тривалі, виснажливі дії, такі як біг на середні та довгі дистанції, можуть збільшити ймовірність бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням — тимчасової перешкоди потоку повітря, яка зазвичай виникає через 5–15 хвилин після початку вправ [29].

#### **Ризики загострень БА в умовах воєнного часу**

Вплив війни на громадське здоров'я колосальний і тривалий. Смерті, поранення і інвалідність, спричинені прямими бойовими діями та бомбардуваннями, пошкодження інфраструктури, такої як лікарні та дороги, обмеження доступу до медичної, в тому числі

профілактичної, допомоги. Відсутність медичних послуг, безпечних проїздів до лікарень чи іншої інфраструктури, обмеження доступу до чистої води, їжі та санітарії призводять до зростання рівня інфекційних захворювань та інколи недоїдання. Міграція негативно впливає на біженців та шукачів притулку, які часто страждають від стресу, нестабільного доступу до медичного обслуговування, труднощів у пошуку роботи, освіти, безпечного житла. Втрата членів сім'ї та опікунів і спричинені цим соціальні наслідки та емоційні розлади впливають на здоров'я людей протягом поколінь після закінчення війни. Тягар втрати близьких глибоко змінює фізичне та психічне здоров'я постраждалих, а також їхній соціально-економічний статус. З точки зору громадського здоров'я ці втрати підвищують ризик розвитку таких станів, як тривалий синдром горя, депресія та тривога, посттравматичний стресовий розлад та розлади, пов'язані зі вживанням психоактивних речовин, і вони сприяють вищим рівням захворювань, пов'язаних із хронічним запаленням [47].

Безпрецедентні та тривалі екологічні збитки війни включають прямий вплив на середовища існування та види, а також непрямий з точки зору забруднення повітря, землі та води або перенаправлених ресурсів. Військове втручання, переміщення великогабаритної військової техніки та вибухівки, інтенсивне використання вибухових боєприпасів, забруднення нафтою та військові маневри призводять до фізичної шкоди ландшафтам та георізноманіттю. Пожежі, спричинені нападами, вже пошкодили понад 100 000 гектарів природних екосистем України. Економіка України значною мірою побудована на важкій промисловості, особливо на сході, тому існують тисячі промислових підприємств, хімічних заводів, вугільних шахт та інших об'єктів, які виробляють та зберігають токсичні відходи. Напади на ці місця та на нафтогазові бази та сховища призводять до утворення токсичних хімічних вихлопів, викидів аміаку, азотної кислоти та інших токсичних речовин, забруднюють повітря, воду, ґрунт та море, створюючи безпосередню загрозу здоров'ю людей та довгострокову шкоду навколишньому середовищу. Забруднення повітря є надзвичайно серйозною проблемою. Пожежі, дим та вихлопні гази, спричинені обстрілами, мають негативний вплив на якість повітря. Використання вибухової зброї в міських районах створює величезну кількість уламків, щебеню та пилу, що забруднює повітря та ґрунт [48].

Військові транспортні засоби, літаки, судна та інфраструктура потребують енергії, і найчастіше цією енергією є нафта, енергоефективність якої низька. Війни високої інтенсивності вимагають і споживають величезну кількість палива, що призводить до масових викидів CO<sub>2</sub> та забруднювачів повітря. Ракети та снаряди, що використовуються повітряними силами, працюють від двигунів на певних твердих або рідких видах палива, або обидвох. Потенційно токсичними викидами, що виникають внаслідок

використання цих видів палива, є соляна та азотні кислоти, оксид азоту, гідрозини та інші речовини. Втрата енергопостачання має негативні наслідки для навколишнього середовища через зупинку очисних споруд, насосних систем та веде до використання більш забруднюючих видів палива чи побутових генераторів. Зброя та військові матеріали залишають негативну екологічну спадщину. Наземні міни, касетні боєприпаси та інші вибухонебезпечні залишки війни можуть обмежувати доступ до сільськогосподарських угідь та забруднювати ґрунти та джерела води металами та токсичними матеріалами. У великих баєвих діях залишаються великі обсяги військового металобрухту, який містить низку матеріалів, що забруднюють ґрунти та ґрунтові води, а також наражають тих, хто з ним працює, на гострі та хронічні ризики для здоров'я [49, 50].

Зрозуміло, що вказані вище чинники ризику та тригери загострень БА зазнають негативної модифікації під час війни і впливають на погіршення перебігу захворювання як у військовослужбовців, так і цивільних осіб. Відсутність доступу до консультацій спеціалістів та лікарських засобів, неможливість забезпечити заходи з профілактики інфекцій та елімінації алергенів, вимушене перебування у підвалах і сирих приміщеннях під час повітряних тривог і супутній стрес замикають коло патогенезу астми. Війна і умови воєнного стану несуть економічні, екологічні, психологічні передумови для погіршення перебігу БА і підвищення ризику її загострень.

### Висновок

Загострення астми – це епізоди, що характеризуються прогресуючим посиленням симптомів задишки, кашлю, хрипів або відчуття стиснення в грудях і прогресуючим зниженням функції легень, що вимагають зміни лікування. Ризики загострень астми пов'язані із багатьма факторами, як-от рівень контролю і тяжкість перебігу астми, стан легеневої функції, психосоціальний статус, попередній анамнез загострень і реакція на лікування. Чинниками ризику загострень БА є погана прихильність до лікування, професійні шкідливості, забруднення, сенсibilізація, супутні захворювання, куріння, еозинофілія, та інші. Найпоширенішими тригерами загострень астми є вплив зовнішніх агентів, таких як алергени, забруднювачі повітря та вірусні інфекції дихальних шляхів. Загострення астми також можуть бути спровоковані бактеріальними інфекціями, надмірним використанням β<sub>2</sub>-агоністів, фізичними вправами, змінами погоди, продуктами харчування, лікарськими засобами, стресом, соціально-економічними проблемами та ін.

Чинники ризику та тригери загострень БА зазнають негативної модифікації під час війни і впливають на погіршення перебігу захворювання як у військовослужбовців, так і цивільних осіб. Війна і умови воєнного стану несуть економічні, екологічні, психологічні передумови для підвищення ризику загострень бронхіальної астми.



## ЛІТЕРАТУРА

- Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):193–202. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03157.x.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469–478. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
- Asthma as the Underlying Cause of Death. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: [https://www.cdc.gov/asthma/asthma\\_stats/asthma-deaths\\_2001-2021.html](https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/asthma-deaths_2001-2021.html)
- Asthma Deaths in Ukraine. World Life Expectancy. Available at: <https://www.worldlifeexpectancy.com/ukraine-asthma>
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/>
- Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations. 2: aetiology. *Thorax*. 2006;61(9):809–816. doi: 10.1136/thx.2005.045179.
- Schooling CM, Jones HE. Clarifying questions about «risk factors»: predictors versus explanation. *Emerg Themes Epidemiol*. 2018;15:10. doi: 10.1186/s12982-018-0080-z.
- Miller MK, Lee JH, Miller DP, et al. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med*. 2007;101(3):481–489. doi: 10.1016/j.rmed.2006.07.005.
- Bourdin A, Bjermer L, Brightling C, et al. ERS/EAACI statement on severe exacerbations in asthma in adults: facts, priorities and key research questions. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900900. doi: 10.1183/13993003.00900-2019.
- Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1185–1191.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.011.
- Grossman NL, Ortega VE, King TS, et al. Exacerbation-prone asthma in the context of race and ancestry in Asthma Clinical Research Network trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1524–1533. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.033.
- Akin-Imran A, Bajpai A, McCartan D, et al. Ethnic variation in asthma healthcare utilisation and exacerbation: systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2023;9(3):00591–2022. doi: 10.1183/23120541.00591-2022.
- Kostakou E, Kaniaris E, Filiou E, et al. Acute Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients: Current Perspectives on Assessment and Management. *J Clin Med*. 2019;8(9):1283. doi: 10.3390/jcm8091283.
- Varkonyi-Sepp J, Freeman A, Ainsworth B, et al. Multimorbidity in Difficult Asthma: The Need for Personalised and Non-Pharmacological Approaches to Address a Difficult Breathing Syndrome. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(9):1435. <https://doi.org/10.3390/jpm12091435>.
- Gurgone D, McShane L, McSharry C, et al. Cytokines at the Interplay Between Asthma and Atherosclerosis? *Front Pharmacol*. 2020;11:166. doi: 10.3389/fphar.2020.00166.
- Listyoko AS, Okazaki R, Harada T, et al. Exploring the association between asthma and chronic comorbidities: impact on clinical outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1305638. doi: 10.3389/fmed.2024.1305638.
- Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J*. 2009;33(4):897–906. doi: 10.1183/09031936.00121308.
- Gaffin JM, Castro M, Bacharier LB, et al. The Role of Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma in Adults and Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):397–408. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.016.
- Tay TR, Hew M. Comorbid «treatable traits» in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation. *Allergy*. 2018;73(7):1369–382. doi: 10.1111/all.13370.
- Baljet E, Luijckx H, van den Bemt L, et al. Chronic comorbid conditions and asthma exacerbation occurrence in a general population sample. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2023;33(1):29. doi: 10.1038/s41533-023-00350-x.
- Wang W, Lin J, Zhou X, et al. Associations between comorbidities and annual incidence plus frequency of asthma exacerbation hospitalisation during the past year: data from CARN study. *BMC Pulm Med*. 2022;22:261. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02038-3>.
- Scotney E, Saglani S. Diagnosis and Management of Problematic Severe Asthma. *Acta Med Acad*. 2020;49(2):117–129. doi: 10.5644/ama2006-124.291.
- Wang Y, Liu K, Hu K, et al. Impact of obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations. *Sleep Med*. 2016;26:1–5. doi: 10.1016/j.sleep.2016.06.013.
- Aziz DA, Abbas A, Viqar W, et al. Association of vitamin D levels and asthma exacerbations in children and adolescents: Experience from a tertiary care center. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2022;93(1). doi: 10.4081/monaldi.2022.2230.
- Baptist AP, Busse PJ. Asthma Over the Age of 65: All's Well That Ends Well. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):764–773. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.007.
- Sandrock CE, Norris A. Infection in severe asthma exacerbations and critical asthma syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(1):104–113. doi: 10.1007/s12016-014-8435-x.
- Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):918–927. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.001.
- Mirhosseini A, Ahanchian H, Basharkhah S, et al. Dominated respiratory infections which exacerbate asthma in asthmatic children. *J Allergy Infect Dis*. 2024;5(1):9–16.
- Win PH, Hussain I. Asthma Triggers: What Really Matters? *Clinical Asthma*. 2008;149–156. doi: 10.1016/B978-032304289-5.10017-7.
- Goh KJ, Yii ACA, Lapperre TS, et al. Sensitization to *Aspergillus* species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2017;10:131–140. doi: 10.2147/JAA.S130459.
- Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM, et al. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. *Environ Health Perspect*. 2015;123(1):6–20. doi: 10.1289/ehp.1307922.
- Lamothe PA, Capric V, Lee FE. Viral infections causing asthma exacerbations in the age of biologics and the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Pulm Med*. 2024;30(3):287–293. doi: 10.1097/MCP.0000000000001061.
- Ojanguren I, Quirce S, Bobolea I, et al. Phenotyping Asthma Exacerbations: One Step Further in the Management of Severe Asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2024;35(1):1–11. doi: 10.18176/jiaci.1043.

## REFERENCES

- Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):193–202. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03157.x.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469–478. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
- Asthma as the Underlying Cause of Death. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: [https://www.cdc.gov/asthma/asthma\\_stats/asthma-deaths\\_2001-2021.html](https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/asthma-deaths_2001-2021.html)
- Asthma Deaths in Ukraine. World Life Expectancy. Available at: <https://www.worldlifeexpectancy.com/ukraine-asthma>
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/>
- Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations. 2: aetiology. *Thorax*. 2006;61(9):809–816. doi: 10.1136/thx.2005.045179.
- Schooling CM, Jones HE. Clarifying questions about «risk factors»: predictors versus explanation. *Emerg Themes Epidemiol*. 2018;15:10. doi: 10.1186/s12982-018-0080-z.
- Miller MK, Lee JH, Miller DP, et al. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med*. 2007;101(3):481–489. doi: 10.1016/j.rmed.2006.07.005.
- Bourdin A, Bjermer L, Brightling C, et al. ERS/EAACI statement on severe exacerbations in asthma in adults: facts, priorities and key research questions. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900900. doi: 10.1183/13993003.00900-2019.
- Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1185–1191.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.011.
- Grossman NL, Ortega VE, King TS, et al. Exacerbation-prone asthma in the context of race and ancestry in Asthma Clinical Research Network trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1524–1533. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.033.
- Akin-Imran A, Bajpai A, McCartan D, et al. Ethnic variation in asthma healthcare utilisation and exacerbation: systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2023;9(3):00591–2022. doi: 10.1183/23120541.00591-2022.
- Kostakou E, Kaniaris E, Filiou E, et al. Acute Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients: Current Perspectives on Assessment and Management. *J Clin Med*. 2019;8(9):1283. doi: 10.3390/jcm8091283.
- Varkonyi-Sepp J, Freeman A, Ainsworth B, et al. Multimorbidity in Difficult Asthma: The Need for Personalised and Non-Pharmacological Approaches to Address a Difficult Breathing Syndrome. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(9):1435. <https://doi.org/10.3390/jpm12091435>.
- Gurgone D, McShane L, McSharry C, et al. Cytokines at the Interplay Between Asthma and Atherosclerosis? *Front Pharmacol*. 2020;11:166. doi: 10.3389/fphar.2020.00166.
- Listyoko AS, Okazaki R, Harada T, et al. Exploring the association between asthma and chronic comorbidities: impact on clinical outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1305638. doi: 10.3389/fmed.2024.1305638.
- Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J*. 2009;33(4):897–906. doi: 10.1183/09031936.00121308.
- Gaffin JM, Castro M, Bacharier LB, et al. The Role of Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma in Adults and Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):397–408. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.016.
- Tay TR, Hew M. Comorbid «treatable traits» in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation. *Allergy*. 2018;73(7):1369–382. doi: 10.1111/all.13370.
- Baljet E, Luijckx H, van den Bemt L, et al. Chronic comorbid conditions and asthma exacerbation occurrence in a general population sample. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2023;33(1):29. doi: 10.1038/s41533-023-00350-x.
- Wang W, Lin J, Zhou X, et al. Associations between comorbidities and annual incidence plus frequency of asthma exacerbation hospitalisation during the past year: data from CARN study. *BMC Pulm Med*. 2022;22:261. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02038-3>.
- Scotney E, Saglani S. Diagnosis and Management of Problematic Severe Asthma. *Acta Med Acad*. 2020;49(2):117–129. doi: 10.5644/ama2006-124.291.
- Wang Y, Liu K, Hu K, et al. Impact of obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations. *Sleep Med*. 2016;26:1–5. doi: 10.1016/j.sleep.2016.06.013.
- Aziz DA, Abbas A, Viqar W, et al. Association of vitamin D levels and asthma exacerbations in children and adolescents: Experience from a tertiary care center. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2022;93(1). doi: 10.4081/monaldi.2022.2230.
- Baptist AP, Busse PJ. Asthma Over the Age of 65: All's Well That Ends Well. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):764–773. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.007.
- Sandrock CE, Norris A. Infection in severe asthma exacerbations and critical asthma syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(1):104–113. doi: 10.1007/s12016-014-8435-x.
- Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):918–927. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.001.
- Mirhosseini A, Ahanchian H, Basharkhah S, et al. Dominated respiratory infections which exacerbate asthma in asthmatic children. *J Allergy Infect Dis*. 2024;5(1):9–16.
- Win PH, Hussain I. Asthma Triggers: What Really Matters? *Clinical Asthma*. 2008;149–156. doi: 10.1016/B978-032304289-5.10017-7.
- Goh KJ, Yii ACA, Lapperre TS, et al. Sensitization to *Aspergillus* species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2017;10:131–140. doi: 10.2147/JAA.S130459.
- Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM, et al. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. *Environ Health Perspect*. 2015;123(1):6–20. doi: 10.1289/ehp.1307922.
- Lamothe PA, Capric V, Lee FE. Viral infections causing asthma exacerbations in the age of biologics and the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Pulm Med*. 2024;30(3):287–293. doi: 10.1097/MCP.0000000000001061.
- Ojanguren I, Quirce S, Bobolea I, et al. Phenotyping Asthma Exacerbations: One Step Further in the Management of Severe Asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2024;35(1):1–11. doi: 10.18176/jiaci.1043.

34. Bataduwaarachchi V, Karunathilake R De S, Gunasena B. New discoveries in asthma pathophysiology and their impact on the management: A short review. *Asian Journal of Lung Health*. 2024;1:11–20.
35. Suri C, Pande B, Sahithi LS, et al. Interplay between Lung Diseases and Viral Infections: A Comprehensive Review. *Microorganisms*. 2024;12(10):2030. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12102030>.
36. Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette Smoking and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2783–2797. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.034.
37. Ham J, Kim J, Sohn KH, et al. Cigarette smoke aggravates asthma by inducing memory-like type 3 innate lymphoid cells. *Nat Commun*. 2022;13(1):3852. doi: 10.1038/s41467-022-31491-1.
38. Korsbæk N, Landt EM, Dahl M. Second-Hand Smoke Exposure Associated with Risk of Respiratory Symptoms, Asthma, and COPD in 20,421 Adults from the General Population. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1277–1284. doi: 10.2147/JAA.S328748.
39. James JM, George G, Cherian MR, et al. Thirdhand smoke composition and consequences: A narrative review. *Public Health and Toxicology*. 2022;2(3):12. doi:10.18332/pht/151102.
40. Kolci K, Garipkuş SN, Reis R. Thirdhand smoke exposure and its toxicological impacts: A review on target organ based studies. *Fabac Eczacılık Bilimler Dergisi*. 2023;48(2):303–318. <https://doi.org/10.55262/fabadezczacilik.1144926>.
41. Reis R, Kolci K, Özhan Y, et al. Third-Hand Smoke Exacerbates H2O2-Driven Airway Responses in A549 Cells. *Turk J Pharm Sci*. 2024;21(5):376–389. doi: 10.4274/tjps.galenos.2024.36153.
42. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017;72(2):207–220. doi: 10.1111/all.13072.
43. Gautier C, Charpin D. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma. *J Asthma Allergy*. 2017;10:47–56. doi: 10.2147/JAA.S121276.
44. Noah TL, Worden CP, Rebuli ME, et al. The Effects of Wildfire Smoke on Asthma and Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23(7):375–387. doi: 10.1007/s11882-023-01090-1.
45. Wilgus M-L, Merchant M. Clearing the Air: Understanding the Impact of Wildfire Smoke on Asthma and COPD. *Healthcare*. 2024;12(3):307. <https://doi.org/10.3390/healthcare12030307>.
46. Quint JK, Arnetorp S, Kocks JWH, et al. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings From Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(9):2297–2309.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.047.
47. War's Public Health Impacts Are Vast. Available at: <https://www.gavi.org/vaccineswork/wars-public-health-impacts-are-vast-tallying-them-difficult>
48. Assessing the environmental impacts of the war in Ukraine. Available at: <https://wwwfcee.org/our-offices/ukraine/assessing-the-environmental-impacts-of-the-war-in-ukraine>
49. How does war damage the environment? Available at: <https://ceobs.org/how-does-war-damage-the-environment/>
50. Assessment of Exposure-Response Functions for Rocket-Emission Toxicants. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230429/>
34. Bataduwaarachchi V, Karunathilake R De S, Gunasena B. New discoveries in asthma pathophysiology and their impact on the management: A short review. *Asian Journal of Lung Health*. 2024;1:11–20.
35. Suri C, Pande B, Sahithi LS, et al. Interplay between Lung Diseases and Viral Infections: A Comprehensive Review. *Microorganisms*. 2024;12(10):2030. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12102030>.
36. Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette Smoking and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2783–2797. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.034.
37. Ham J, Kim J, Sohn KH, et al. Cigarette smoke aggravates asthma by inducing memory-like type 3 innate lymphoid cells. *Nat Commun*. 2022;13(1):3852. doi: 10.1038/s41467-022-31491-1.
38. Korsbæk N, Landt EM, Dahl M. Second-Hand Smoke Exposure Associated with Risk of Respiratory Symptoms, Asthma, and COPD in 20,421 Adults from the General Population. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1277–1284. doi: 10.2147/JAA.S328748.
39. James JM, George G, Cherian MR, et al. Thirdhand smoke composition and consequences: A narrative review. *Public Health and Toxicology*. 2022;2(3):12. doi:10.18332/pht/151102.
40. Kolci K, Garipkuş SN, Reis R. Thirdhand smoke exposure and its toxicological impacts: A review on target organ based studies. *Fabac Eczacılık Bilimler Dergisi*. 2023;48(2):303–318. <https://doi.org/10.55262/fabadezczacilik.1144926>.
41. Reis R, Kolci K, Özhan Y, et al. Third-Hand Smoke Exacerbates H2O2-Driven Airway Responses in A549 Cells. *Turk J Pharm Sci*. 2024;21(5):376–389. doi: 10.4274/tjps.galenos.2024.36153.
42. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017;72(2):207–220. doi: 10.1111/all.13072.
43. Gautier C, Charpin D. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma. *J Asthma Allergy*. 2017;10:47–56. doi: 10.2147/JAA.S121276.
44. Noah TL, Worden CP, Rebuli ME, et al. The Effects of Wildfire Smoke on Asthma and Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23(7):375–387. doi: 10.1007/s11882-023-01090-1.
45. Wilgus M-L, Merchant M. Clearing the Air: Understanding the Impact of Wildfire Smoke on Asthma and COPD. *Healthcare*. 2024;12(3):307. <https://doi.org/10.3390/healthcare12030307>.
46. Quint JK, Arnetorp S, Kocks JWH, et al. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings From Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(9):2297–2309.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.047.
47. War's Public Health Impacts Are Vast. Available at: <https://www.gavi.org/vaccineswork/wars-public-health-impacts-are-vast-tallying-them-difficult>
48. Assessing the environmental impacts of the war in Ukraine. Available at: <https://wwwfcee.org/our-offices/ukraine/assessing-the-environmental-impacts-of-the-war-in-ukraine>
49. How does war damage the environment? Available at: <https://ceobs.org/how-does-war-damage-the-environment/>
50. Assessment of Exposure-Response Functions for Rocket-Emission Toxicants. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230429/>