

УДК 616.233-007.271-02:616.248]-053.6-07-092

О.К. Колоскова, О.О. Шахова, С.І. Тарнавська, О.В. Власова

Механізми формування гіперреактивності бронхів з урахуванням фенотипової неоднорідності та клінічної девіації бронхіальної астми в підлітковому віці (огляд літератури)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 47-54. doi 10.15574/SP.2021.117.47

For citation: Koloskova OK, Shakhova OO, Tarnavska SI, Vlasova OV. (2021). Mechanisms of formation of airway hyperreactivity in view of phenotypical heterogeneity and clinical deviation of bronchial asthma in adolescents (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 47-54. doi 10.15574/SP.2021.117.47

Бронхіальна астма — захворювання, що характеризується повторними епізодами варіабельної обструкції бронхів, їх хронічним запаленням, гіперсприйнятливостю і ремодуляцією. Саме на ці ланки патогенезу спрямована сучасна терапія захворювання, яка постулювала необхідність тривалого застосування протизапальних препаратів і передусім топічних інгалаційних кортикостероїдів. Проте слід визнати, що струнка запальна теорія на цей час потребує ревізії та нового осмислення або ж заміни на нову теорію, що, розглядаючи вказані характеристики захворювання як епіфеномен, слугуватиме основою для нових підходів у лікуванні та профілактиці.

Мета — на основі даних наукових джерел проаналізувати механізми формування гіперреактивності бронхів з урахуванням фенотипової неоднорідності та клінічної девіації бронхіальної астми в підлітковому віці.

Надзвичайно важливо визначити в підлітковому віці ризик переходу бронхіальної астми в дорослий період життя, коли формуються хронічні обструктивні захворювання легень. Серед основних предикторів реалізації такого ризику можна виокремити: вік, ожиріння або ранній початок пубертату, масу тіла при народженні та в періоді новонародженості, стать. Так, одні автори асоціюють ризик персистенції захворювання з його початком у ранньому дитячому віці, а інші — у віці від 6 років. Високий індекс маси тіла і ранній початок пубертату розглядаються як предиктори персистенції бронхіальної астми. Відмічено, що народження недоношених дітей з низькою і вкрай низькою масою тіла або швидкий набутток у масі тіла в періоді новонародженості асоціюються зі зниженням вентиляційної функції легень і ризиком персистенції астми в подальшому. Вважають, що бронхіальна астма в дитячому віці частіше трапляється в хлопчиків, ніж у дівчаток, на противагу цьому, у пубертатному періоді алергічні захворювання і астма частіше виявляються в дівчат.

Висновки. Наведені дані літератури дають підстави вважати, що, попри досягнуті успіхи в науковому розумінні патогенезу основних характеристик бронхіальної астми, існують великі труднощі у використанні їх на практиці. Більше того, запальна парадигма бронхіальної астми наразі потребує перегляду, оскільки, перетворюючись на догму, з клінічної точки зору, стає малопродуктивною.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: астма, підлітки, гіперреактивність, ремісія.

Mechanisms of formation of airway hyperreactivity in view of phenotypical heterogeneity and clinical deviation of bronchial asthma in adolescents (literature review)

O.K. Koloskova, O.O. Shakhova, S.I. Tarnavska, O.V. Vlasova

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Bronchial asthma is a disease characterized by recurrent episodes of variable bronchial obstruction, chronic bronchial inflammation, bronchial hypersensitivity and remodulation. Modern therapy of the disease was aimed at these links of pathogenesis, and this concept postulated the need for long-term use of anti-inflammatory drugs and, above all, topical inhaled corticosteroids. However, it should be recognized that the coherent inflammatory theory currently requires revision and new understanding, or even replacement with a new theory, which, considering these characteristics of the disease as an epiphenomenon, will serve as a basis for new approaches in treatment and prevention.

The aim of our work — to analyze the mechanisms of formation of bronchial hyperreactivity, taking into account the phenotypic heterogeneity and clinical deviation of bronchial asthma in adolescence (based on the analysis of scientific sources).

It is extremely important to determine the risk of transition of the adolescents' bronchial asthma into adulthood, when chronic obstructive pulmonary diseases might develop. Among the main predictors of this risk such factors as age, obesity, early puberty, body weight at birth and in the newborn period and sex can be distinguished. Thus, some authors associate the risk of persistence of the disease with its onset in early childhood, and others — at the age of 6 years old. High body mass index and early onset of puberty are considered to be the predictors of persistent bronchial asthma. It is noted that low and extremely low birth weight of premature infants or rapid weight gain in the neonatal period are associated with a decrease in lung ventilation and the risk of persistent asthma in the future. It is believed that bronchial asthma in children is more common in boys than in girls, in contrast, during puberty, allergic diseases and asthma are more common in girls.

Conclusions. The above mentioned literature data give reason to believe that, despite advances in the scientific understanding of the pathogenesis of the main characteristics of bronchial asthma, there are great difficulties in using them in practice. Moreover, current inflammatory paradigm of bronchial asthma needs to be revised because it being a dogma becomes unproductive from a clinical point of view.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: asthma, adolescents, hyperreactivity, remission.

Механизмы формирования гиперреактивности бронхов с учетом фенотипической неоднородности и клинической девииции бронхиальной астмы в подростковом возрасте (обзор литературы)

Е.К. Колоскова, О.А. Шахова, С.И. Тарнавская, Е.В. Власова

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Бронхиальная астма — заболевание, характеризующееся повторными эпизодами вариабельной обструкции бронхов, их хроническим воспалением, гипервосприимчивостью и ремодуляцией. Именно на эти звенья патогенеза направлена современная терапия заболевания, которая постулирует необходимость длительного использования противовоспалительных препаратов и, прежде всего, топических ингаляционных кортикостероидов. Однако следует признать, что воспалительная теория в настоящее время требует ревидии и нового переосмысления, а может быть и замены на новую теорию, рассматривая указанные характеристики заболевания как эпифеномен, будет служить основой для новых подходов в лечении и профилактики.

Цель — на основании данных научных источников проанализировать механизмы формирования гиперреактивности бронхов с учетом фенотипической неоднородности и клинической девииции бронхиальной астмы в подростковом возрасте.

Очень важно определить в подростковом возрасте риск перехода бронхиальной астмы во взрослый период жизни, когда формируются хронические обструктивные заболевания легких. Среди основных предикторов реализации такого риска можно выделить: возраст, ожирение или раннее начало пубертата, массу тела при рождении и в периоде новорожденности, а также пол ребенка. Так, одни авторы ассоциируют риск персистенции заболевания с его началом в раннем детском возрасте, а другие — в возрасте от 6 лет. Высокий индекс массы тела и раннее начало пубертата рассматривается как предикторы персистенции бронхиальной астмы. Отмечено, что рождение недоношенных детей с низкой и критически низкой массой тела, быстрый прирост массы тела в периоде новорожденности ассоциируются со снижением вентиляционной функции легких и риском персистенции астмы в дальнейшем. Считается, что бронхиальная астма в детском возрасте чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, в противоположность этому, в пубертатном периоде аллергические заболевания и астма чаще оказываются у девочек.

Выводы. Приведенные данные литературы дают основания полагать, что, несмотря на достигнутые успехи в научном понимании патогенеза основных характеристик бронхиальной астмы, существуют большие трудности в их использовании на практике. Более того, воспалительная парадигма бронхиальной астмы пока нуждается в пересмотре, поскольку, превращаясь в догму, с клинической точки зрения, становится малопродуктивной.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: астма, подростки, гиперреактивность, ремиссия.

Бронхіальна астма (БА) належить до числа найпоширеніших хронічних захворювань дитячого віку, які значною мірою формують захворюваність, поширеність патології та інвалідність дітей. Досягнення хворими на БА підліткового віку характеризується легшими клінічними проявами захворювання, частими і тривалими ремісіями, переважанням серед пацієнтів представниць жіночої статі, а також скороченням частки дітей із персистувальним перебігом захворювання [2,15]. Так, стійка ремісія БА в підлітків трапляється у 16–52% випадків, а легший перебіг захворювання визначається в кожній другій дитині [6,7]. Це дає підстави для припущення щодо можливості спонтанного видужання або досягнення повної ремісії захворювання [1,20]. Водночас у цьому віці в кожного другого підлітка визначаються симптоми захворювання, які персистують у дорослий період життя або рецидивують після періоду клінічної ремісії у 40–70% хворих [3,16]. Попри легший перебіг БА у підлітків, смертність внаслідок цього захворювання у віці 10–14 років у 90-х роках ХХ століття була втричі вищою, ніж у 5–9 річних хворих, а у віковій групі 15–19 років — у 6 разів вищою, ніж у 5–9-річних [7].

Мета роботи — на підставі аналізу даних наукових джерел проаналізувати механізми формування гіперреактивності бронхів з урахуванням фенотипової неоднорідності та клінічної девіації бронхіальної астми в підлітковому віці.

Більш легкий та інтермітуючий перебіг БА в підлітків створює ряд проблем, що зменшують ефективність лікування і вірогідність досягнення стійкої ремісії в подальшому. Так, за наявності симптомів захворювання діагноз БА у віці 15–18 років реєструють лише у 1/3 випадків, лише кожний п'ятий підліток отримує базисну терапію та обізнаний щодо відмінностей у препаратах невідкладної допо-

моги та засобах, які контролюють перебіг захворювання [11].

З практичної точки зору, надзвичайно важливо визначити в підлітковому віці ризик переходу БА у дорослий період життя, коли формуються хронічні обструктивні захворювання легень. Серед основних предикторів реалізації такого ризику можна відокремити такі.

1. Вік початку захворювання. Вплив віку, коли виникли перші симптоми БА, на її вихід характеризується суперечливими даними, можливо, зумовленими «помилкою пам'яті». Так, одні автори асоціюють ризик персистенції захворювання з його початком у ранньому дитячому віці, а інші — у віці від 6 років [7,14].

2. Ожиріння або ранній початок пубертату. Високий індекс маси тіла (понад 85 перцентилу стандартизації за віком і статтю) і ранній початок пубертату (до 12 років) розглядаються як предиктори персистенції БА в підлітків. Так, надлишкова маса у віці 11 років підвищує такий ризик утричі, а ранній дебют пубертату — удвічі. Це пояснюється як асоціацією ожиріння з такими ризик-факторами, як ендокринні порушення, вплив дієти і психологічних особливостей, а також такими біологічними феноменами, як вплив менструального циклу, зниження активності бета2-рецепторів і підвищена продукція Th2-подібних цитокінів [5].

3. Маса тіла при народженні та в періоді новонародженості. Відмічено, що народження недоношених дітей з низькою (до 2500 г) і вкрай низькою масою тіла (до 1500 г) або швидкий набутток у масі тіла в періоді новонародженості асоціюються зі зниженням вентиляційної функції легень і ризиком персистенції БА в підлітковому віці [4,22].

4. Стать. Вважають, що БА в дитячому віці частіше трапляється в хлопчиків, ніж у дівчаток. Це пояснюється меншим діаметром бронхів відносно об'єму легень (дисанапсис) і проявами синдрому Yentl, що відображує тенден-

цію до недостатнього рівня діагностики та лікування в жінок доти, доки в них не виникають виразні прояви «типового захворювання» [24]. На противагу цьому, у пубертатному періоді алергічні захворювання і БА частіше виявляються в дівчат. Так, при обстеженні 8571 підлітка віком 13–19 років астма-подібні симптоми частіше траплялися в дівчат, проте ця різниця не була суттєвою (СШ 0,82, 95% ДІ: 0,68–0,98) після обстеження спеціалістами, хоча при цьому відмічали, що гіперсприйнятливості бронхів (ГСБ) частіше спостерігалася в дівчат [15]. Показано, що дівчата рідше порівняно зі своїми однолітками чоловічої статі звертаються до лікарів з приводу астма-подібних симптомів, через це їм рідше встановлюють діагноз БА [13]. Можливо, через це БА в дівчат підліткового віку перебігає тяжче, що проявляється їх частою госпіталізацією та активнішим лікуванням [19,24]. Імовірно, цьому сприяє також більша схильність дівчат до сенсibiliзації та реалізації спадкової гіперчутливості до atopічних захворювань, особливо за наявності в них надлишкової маси тіла в дитячому і підлітковому віці [1,6]. За деякими даними [16], наявність у таких хворих еозинофілії крові розглядається як предиктор персистенції БА (СШ 4,3; 95% ДІ: 1,1–16,9) і виразної гіперсприйнятливості дихальних шляхів (СШ 3,7; 95% ДІ: 1,1–12,3). У підлітків жіночої статі частіше спостерігається ГСБ, можливо, за рахунок наявності на тучних клітинах верхніх дихальних шляхів рецепторів до естрогенів і прогестерону, а також такої модифікації імунної відповіді, яка спричиняє розвиток алергічних і аутоімунних захворювань [12,19].

Попередня частота і виразність астма-подібних симптомів прямо корелює з імовірністю їх персистенції в підлітковому віці, особливо в дітей зі зниженою функцією легень. Це стосується як мультитригерного варіанта повторних епізодів обструкції бронхів, так і хворих з ознаками atopії або ж за їх відсутності [20].

Спадкова схильність до atopії, а також її реалізація під впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища, розглядаються як один з основних факторів ризику БА та її персистувального перебігу [15]. Доведено, що ризик захворювання є вищим, якщо успадковується схильність до таких генетично асоційованих станів, як БА, ГСБ і atopія за материнським родоводом [7].

Тригерні фактори навколишнього середовища можуть чинити біполярний ефект на вини-

кнення, перебіг і наслідки БА. За «гігієнічною теорією», вони можуть або спричиняти розвиток БА та інших алергічних захворювань, або володіти профілактичним ефектом за рахунок посилення чи пригнічення імунної відповіді за Th₂-шляхом. Так, розвиток дитини в надміру оптимальних гігієнічних умовах, коли зменшується мікробна експозиція, може викликати чи посилювати atopічну (Th₂-) імунну відповідь у внутрішньоутробному і неонатальному періодах розвитку дитини. Всупереч цьому, ранній контакт із мікробними компонентами може перемикає імунітет на протиінфекційний (Th₁-) шлях, зменшуючи таким чином розвиток atopічних захворювань [2,8]. Розвиткові та персистенції atopічної і неatopічної БА сприяють вестернізація сучасного життя і зростаюча урбанізація населення [10].

Сенсibiliзація організму переважно до інгалаційних алергенів та їх тригерний вплив відіграють значну роль у розвитку БА та її персистенції за рахунок хронічного запалення бронхів та їх структурної перебудови [16]. Поряд із такою ключовою роллю алергенів у патогенезі БА їм можуть викликати і підтримувати численні неспецифічні фактори. Серед них останнім часом суттєве значення відводиться пасивному й активному тютюнокурінню [27]. Пасивне тютюнокуріння особливо небезпечне, коли його джерелом є матір, з якою в дитини в ранньому віці найбільш тісний і постійний контакт [9]. У дорослішому віці такий вплив є менш вагомим, оскільки дитина більше часу проводить за межами домівки. Відмічено, що хворі на БА, які є пасивними курцями, у 4,5 рази частіше пропускають заняття у школах унаслідок респіраторних захворювань, ніж їхні однолітки з сімей, в яких батьки не курять. У цих хворих БА зазвичай перебігає тяжче і частіше асоціюється з порушенням функції зовнішнього дихання, у них частіше трапляються тяжкі загострення захворювання, а також знижується ефективність лікування глюкокортикостероїдами за рахунок зменшення вмісту в дихальних шляхах еозинофільних лейкоцитів і зростання вмісту нейтрофілів та CD8-лімфоцитів.

Розвитку і тяжчому перебігу БА сприяє також забруднення повітря всередині приміщень діоксидом нітрогену [9,11], виховання дитини в родині з низьким соціальним рівнем [13], а також частий вплив на неї стресової ситуації [10]. Розглядаючи наведені фактори ризику, слід пам'ятати, що вони чинять пато-

генний вплив у взаємодії між собою і багатьма іншими факторами схильності. З огляду на це для оцінки їх значущості в розвитку БА та варіантів її перебігу ці фактори зазвичай представляють у вигляді багатофакторної математичної моделі [17].

Реалізація факторів ризику призводить до формування таких фундаментальних взаємопов'язаних подій, як хронічне запалення бронхів, їх ремоделювання і підвищена сприйнятливості до специфічних і неспецифічних стимулів. Залежно від співвідношення характеру і виразності даних базисних характеристик, клінічно БА проявляється різноманітністю характеристик, що потребують індивідуалізованого лікування в тих випадках, коли стандартна терапія є недостатньо ефективною [14]. Так, з урахуванням епідеміологічних особливостей захворювання вирізняють транзиторний, неатопічний, атопічний фенотипи, а також БА раннього менархе в дівчаток із надлишковою вагою [25]. З цієї ж позиції часто визначають транзиторний варіант захворювання (з початком у перші три роки життя і ремітуючий — до 6 років), пізнього початку (симптоми виникають уперше після 6 років), і персистувальний (захворювання починається у перші три роки життя і персистує до 6 років) [12], а також фенотип відповідно до віку початку тютюнокуріння [3,5]. Залежно від виду запалення пропонують вирізнити еозинофільний і нееозинофільний фенотипи захворювання, які майже з однаковою частотою трапляються в дітей [11,17]. Наявність або відсутність у хворих ознак атопії дає змогу говорити про атопічну і неатопічну форму захворювання [15], а врахування характеру загальної запальної відповіді організму — про чотири фенотипи БА [7]. Активність запалення бронхів з урахуванням вмісту монооксиду нітрогену у видихуваному повітрі у хворих із нормальною і надлишковою масою тіла також пропонують використовувати для виділення двох фенотипів захворювання [29].

Застосування кластерного аналізу дало змогу виділити різноманітні фенотипи БА з урахуванням віку початку захворювання, характеру тригерних стимулів, особливості відповіді на лікування, характеру й активності запалення бронхів і результатів функціональних тестів легень [16,26]. Отримані дані дають підстави вважати, що БА не зводиться лише до простої концепції хронічного запалення дихальних шляхів, проте є гетерогенним захво-

рюванням, лікування якого з позицій «один розмір для всіх» є малоефективним [30]. Ці дані вказують на те, що запалення бронхів, їх гіперсприйнятливості і структурні зміни (ремоделювання) — це суперфеномени, в основі яких лежать ще остаточно не вивчені механізми, на які слід спрямовувати пошук лікувальних заходів у майбутньому.

Однією з таких перспективних концепцій патогенезу БА слід вважати уявлення про роль епітеліально-мезенхімальної трофічної одиниці в розвитку запалення дихальних шляхів, ремоделювання бронхів і підвищення їх сприйнятливості до патогенних стимулів навколишнього середовища. Відповідно до цієї концепції, структурні та функціональні дефекти епітелію нижніх дихальних шляхів визначають патогенну відповідь на інгаляційні стимули у вигляді посиленого сигналу між епітелієм і підлеглими структурами. Це створює умови для сенсibiliзації, виникнення різних варіантів запалення зі схильністю до персистування і загострень, а також ремоделювання бронхів зі зниженням їх вентиляційної функції та резистентністю до лікування в дорослішому віці. З огляду на це припущено, що в лікуванні БА в майбутньому краще шукати шляхи з оптимізації резистентності дихальних шляхів до стимулів зовнішнього середовища, ніж концентрувати всі зусилля на пригніченні запалення [19].

Структурні зміни дихальних шляхів, що визначаються як ремоделювання, відіграють значну роль у патофізіології БА, багато в чому визначаючи ефективність лікування [13]. Потовщення епітеліально-ретикулярної базальної мембрани, що є ключовою рисою ремоделювання, відмічається уже в ранні терміни розвитку БА з максимальною величиною у віці від 6 до 16 років. При цьому невідомо, чи передує ремоделювання формуванню БА, чи вона розвивається у процесі захворювання [25]. Більше того, дослідження біоптатів у школярів показало відсутність чіткого взаємозв'язку між потовщенням ретикулярної базальної мембрани з виразністю запалення бронхів, із симптомами захворювання і варіабельністю обструкції бронхів [17]. Все ж у більшості випадків результати досліджень вказують на те, що ремоделювання бронхів формується у процесі їх запалення і супроводжується змінами, які тяжко піддаються зворотному розвитку, зокрема, це субепітеліальний фіброз, гіпертрофія непосмугованої мускулатури, гіперплазія слизових залоз і судин.

Ці структурні порушення призводять до змін вентиляційної функції бронхів, їх гіперсприйнятливості та хронічної обструкції. Респіраторні вірусні інфекції в таких хворих посилюють проліферативну відповідь епітелію, його ушкодження і десквамацію за рахунок посилення проапоптозних факторів (промоутер гибелі клітин — Вах, Bcl-XS, Bak і Bad) і супресії генів виживання (Bcl-2, Bcl-XI і MCL-1). Це призводить до втрати контакту епітеліальних клітин із базальною мембраною та їх апоптозу (аноікіс). Поряд із цим, ураження функції сарко / енодоплазматичного ретикулуму кальцієвого насосу посилюють процес ремоделінгу за рахунок гіпертрофії непосмугової мускулатури і робить їх малочутливими до лікування глюкокортикостероїдами [3]. Збільшення екстрацелюлярного матриксу запобігає швидкому скороченню непосмугової мускулатури бронхів, що проявляється зниженням їх реактивності, проте не чутливості до бронхоспазмогенних стимулів. Це може розглядатися як протекторна роль ремоделінгу у виникненні гіперактивних і життєнебезпечних нападів БА [18].

Таким чином, у хворих на БА формуються і взаємно посилюють один одного такі характерні для цього захворювання феномени, як запалення бронхів, їх ремоделювання та підвищення сприйнятливості дихальних шляхів до специфічних і неспецифічних бронхоспазмогенних стимулів. Усі вони підвищують схильність і зумовлюють хронічний перебіг БА. Водночас майже в кожного другого хворого підліткового віку на тривалий час можуть зникати клінічні симптоми захворювання, навіть за припинення базисної терапії. Цей стан клінічного благополуччя, якщо він триває понад 8–24 місяців, називають ремісією [16]. Водночас показано, що в таких осіб навіть за тривалої ремісії зберігаються і виявляються ознаки запалення бронхів, їх гіперсприйнятливості до неспецифічних стимулів і маркери ремоделювання. Так, [19] показали, що за клінічної ремісії атопічної БА в біоптаті бронхів визначаються активовані еозинофіли, тучні клітини і макрофаги, збільшується концентрація інтерлейкіну-5 і гістохімічних маркерів ремоделювання. Такі зміни вірогідно і прямо корелювали з ГСБ до аденозин-5-монофосфату, вмістом у видихуваному повітрі монооксиду азоту і еозинофілією крові. Виходячи з цього, пропонується клінічну ремісію у хворих на БА розглядати як повну лише в тих випадках, коли поряд із відсутністю клінічних ознак захворю-

вання водночас не визначаються маркери запалення бронхів, їх ремоделювання і гіперсприйнятливості, і часткову — за наявності даних сурогатних показників активності захворювання. При цьому метою лікування для хворого і лікаря зазвичай є досягнення клінічної ремісії, а для спеціаліста і фармакологічних компаній — повна ремісія. Досягнення першої мети несе в собі невизначений ризик загострення БА, а досягнення другої обтяжене високою труднощістю і вартістю.

На думку авторів цієї статті, компромісом між орієнтирами клінічної і повної ремісії може слугувати наразі врахування результатів неінвазивних методів оцінки неспецифічної ГСБ та їх запалення.

Гіперсприйнятливості дихальних шляхів визначається як надмірне зменшення їх просвіту внаслідок надлишкової бронхоспастичної відповіді на різноманітні бронхопровокаційні стимули [20]. Під час аналізу провокаційних спірографічних проб виділяють складові компоненти ГСБ — гіперчутливість (характеризується зсувом дозозалежної кривої ліворуч) і гіперреактивність, яка проявляється крутизною цієї кривої при її зсувах уверх [2,8]. ГСБ може варіювати в часі залежно від сили, характеру і частоти впливів тригерних стимулів, виразності запалення дихальних шляхів, ефективності лікування, тяжкості БА та інших факторів, здатних змінювати відповідь бронхів на спазмогенні стимули. Хронічному перебігу ГСБ сприяє персистуюче запалення дихальних шляхів та їх ремоделювання [21]. ГСБ може перебігати асимптоматично, та її значення як предиктора БА в таких дітей залишається недостатньо вивченим [19].

Гіперсприйнятливості бронхів у хворих на БА може викликатися різноманітними стимулами, які в осіб без цього захворювання не призводять до обструкції бронхів або ж вона проявляється незначними симптомами. До таких стимулів належать: фізичне навантаження, інгаляції гіпо- і гіпертонічних розчинів, вдихання холодного повітря та його полютантів, а також такі хімічні сполуки, як аденозин, брадикінін, нейропептиди, метахолін, гістамін. Традиційно ці бронхоспазмогенні стимули поділяють на прямі і непрямі. Прямі стимули викликають безпосередній спазм бронхіальних м'язів (гістамін, метахолін), а непрямі (фізичне навантаження, холодне повітря, гіпертонічні розчини, аденозин) опосередковано викликають бронхоспазм шляхом активації опасистих

клітин та епітелію судин, виділення медіаторів запалення і вмикання нейрогенних механізмів. Оскільки непрямі стимули викликають бронхоспазм за рахунок базисних механізмів БА, вони краще корелюють із маркерами запалення дихальних шляхів і фенотиповими особливостями захворювання [22]. Водночас у клініці частіше використовують прямі бронхоспазмогенні стимули через їх кращу стандартизацію і зручність виконання бронхопровокаційних проб. При цьому слід пам'ятати, що інгаляційні бронхопровокаційні проби з прямими стимулами добре дають змогу вирізнити хворих на БА в загальній популяції дітей та з астма-подібними захворюваннями, проте є малоефективними у виявленні фенотипів астми.

Наразі серед лікарів-дослідників все ще домінує уявлення щодо провідної ролі запалення у розвитку БА і ГСБ. На користь цього свідчать численні роботи, в яких відмічено чітку пряму залежність між вмістом у зразках біопсії бронхів еозинофілів, опасистих клітин і Т-лімфоцитів у пізню стадію алергічної реакції зі ступенем ГСБ. У разі лікування глюкокортикостероїдами кількість таких клітин зменшувалася, що асоціювалося зі зниженням ГСБ. Проте останнім часом з'явилися роботи, які свідчать, що використання моноклональних антитіл проти CD₁ та інтерлейкіну-5, -4 і IgE призводить до зменшення вмісту наведених клітин у бронхах, проте суттєво не впливає на виразність ГСБ [17]. Це можна пояснити або тим, що ГСБ зумовлюється й іншими стероїдонезалежними механізмами, або тим, що ГСБ визначається низкою прозапальних медіаторів, тому вимикання одного з них суттєво не впливає на сприйнятливості бронхів у цілому. З огляду на перше припущення, необхідний пошук нових лікувальних засобів за неефективності стероїдної терапії, а з урахуванням другого припущення виникає потреба в більш комплексному лікуванні БА з урахуванням її фенотипових особливостей, не розглядаючи її як виключно запальне захворювання [23].

Ремоделювання бронхів визначає їх гіперчутливість і, особливо, гіперреактивність у відповідь на інгаляційні стимули. Цей вплив структурних змін бронхів на ГСБ може відбуватися незалежно від участі клітин у запаленні ДШ за рахунок активації резидентних клітин легень [26]. Тому можна припустити, що в майбутньому перспективним у лікуванні БА буде не лише пошук нових протизапальних препаратів, але й розробка засобів впливу на взаємодію епітелію з підлеглими структурами бронхів.

Одним із таких можливих підходів до корекції підвищеної сприйнятливості бронхів можна вважати пошуки засобів впливу на динаміку скорочення м'язів дихальних шляхів. Слід зазначити, що феномен гіпервентиляції бронхів визначається лише *in vivo* і не може бути відтворений *in vitro*. Так, ізометричне скорочення непосмугованих м'язів бронхів під впливом гістаміну і метахоліну, взятих від загиблих від нападу БА, *in vitro* нічим не відрізняється від їх скорочення у здорових донорів. Це дає підстави припустити, що у хворих на БА здатність м'язів бронхів до гіперскорочення визначається не «поломкою» механізмів скорочення, а скоріше впливом різних медіаторів і/або нейрогуморальними речовинами у стінці бронхів [5,24]. Відмічено, що бронходилатція дихальних шляхів великого калібру під дією бета2-агоністів приводить до поліпшення вентиляції дистальних відділів бронхів за рахунок механізмів взаємодії [27]. Виходячи з цього, у фармакологічній корекції гіперсприйнятливості дихальних шляхів, можливо, перспективним стане створення ліків, які нормалізують мікрооточення непосмугованих м'язів бронхів і зсувають взаємодію їх *in situ* в оптимальний бік.

Одним із пояснень того, чому запалення і ремоделювання бронхів не є окремою чіткою детермінантою гіперсприйнятливості дихальних шляхів, може бути участь нервової системи дихальних шляхів у відповіді, даних механізмах, оскільки ця відповідь медіюється переважно активацією холінергічного рефлексу. Стимулювання такої активації може генеруватися медіаторами запальних клітин, наприклад, основним протеїном еозинофільних лейкоцитів [25]. Це дає підстави припустити, що антагоністи головного основного протеїну або ослаблення функції сенсорних нервів дадуть змогу суттєво зменшити ГСБ.

Гіперсприйнятливості бронхів має генетичну обумовленість, а зовнішні фактори лише відіграють роль пускових тригерів. Успадкування ГСБ відбувається частіше за родоводом батька, а під впливом несприятливих стимулів навколишнього середовища цей феномен чітко формується вже наприкінці грудного віку, переважаючи в препубертатному періоді в дівчат.

Запалення бронхів, їх гіперсприйнятливості і ремоделювання є характерними феноменами чи епіфеноменами БА, які беруть участь у формуванні різних фенотипів цієї патології. Імовірно, тому клінічне значення показників ГСБ у групах хворих із різними фенотипами

БА оцінюється неоднозначно. Все ж у більшості випадків вважають, що наявність неспецифічної ГСБ у грудних дітей або дошкільнят, особливо в асоціації з atopією, зниженням показників вентиляційної функції бронхів і жіночою статтю слід розглядати як предиктор БА в підлітковому та ранньому дорослому віку [18]. Водночас лонгітудинальне десятирічне спостереження за когортою новонароджених показало, що маркери ГСБ мають обмежене значення як предиктори розвитку астми в дорослішому віці. Ці дані, на думку авторів, підтверджені численними епідеміологічними дослідженнями попередніх років [26].

Спроби використати показники ГСБ як маркера ефективності лікування БА кортикостероїдами супроводжувалися в підсумку суперечливих результатів. З одного боку, титрування такого лікування відповідно до показників неспецифічної ГСБ майже вдвічі підвищувало ефективність терапії та вірогідно корелювало з прогнозом відновлення функції легень і ризиком персистування захворювання в доросле життя [28]. З іншого боку, дослідження з якісним дизайном і глибоким аналізом літератури показали, що вивчення БА, орієнтоване на показники ГСБ, не мало переваг стосовно кількості днів, коли в хворих не виявляли симптомів захворювання [12].

Клінічне значення асимптоматичної ГСБ у підлітків залишається дискусійним, попри численні дослідження, проведені в цьому напрямку наприкінці 90-х років ХХ століття. В аналітичному огляді, присвяченому питанню можливості використання показників асимптоматичної ГСБ, показано, що поки недостатньо даних, на підставі яких підлітки з асимптоматичною ГСБ становлять групу ризику з розвитку БА, через що потребують превентивного лікування [27]. Більше того, відмічено, що наявність асимптоматичної ГСБ недоцільно використовувати для виявлення серед підлітків осіб із ризиком розвитку астми [10]. Так, за даними досліджених, відношення шансів розвитку БА при асимптоматичній ГСБ було недостатнім і становило 2,15 (95% ДІ: 0,67–6,83). Водночас показано, що при асимптоматичній ГСБ у них визначаються ознаки запалення та персистувального ремоделювання [5,29]. Це дає підстави вважати, що наявність ГСБ у підлітків у періоді ремісії БА слід розглядати як показник персистувального запалення дихальних шляхів та як фактор ризику загострень захворювання, особливо при

асоціації його з atopією [19]. У світлі викладеного вище виникає запитання: якщо ГСБ є характерною рисою БА, то чому вона настільки часто трапляється в підлітків, у тому числі під час ремісії захворювання? Мабуть, це можна пояснити тим, що в процесі ремісії зазвичай знижується гіперреактивність, проте не ГСБ, що проявляється збереженням останньої за відсутності чи малої виразності симптомів захворювання. В останньому випадку знижене сприйняття їх може створити ілюзію ремісії. Окрім того, слід пам'ятати, що ГСБ — це двокомпонентний феномен, що визначається як генетичними факторами, так і запаленням. Під впливом базисної терапії зменшується чи зникає запалення бронхів, проте залишається генетично детермінована компонента [18].

Оскільки клінічне значення показників ГСБ у хворих на БА залишається недостатньо вивченим, а одержані результати досліджень — суперечливими, надії лікарів та дослідників звернені на інші, неінвазивні методи оцінки запалення дихальних шляхів. Серед цих методів особливу увагу привертають дослідження клітинного складу мокротиння та вмісту метаболітів монооксиду нітрогена в легеневому експіраті [6]. Такі методи дослідження стандартизовані, відносно доступні та дають у цілому відтворювані результати [16]. Попри чітке обґрунтування взаємозв'язку даних маркерів запалення в лабораторних умовах, у реальному житті, з позицій клінічної значущості, отримані дані ще далекі від «золотого стандарту». Так, підвищений вміст монооксиду нітрогену у видихуваному повітрі зазвичай вказує на еозинофільне запалення бронхів. Проте такий «інфламометр» неефективний при нееозинофільному запаленні, а також у хворих, які лікуються кортикостероїдами або курять. Цей тест не може використовуватися як предиктор ефективності лікування ГКС, хоча відображає ефект від їх використання [4,13]. Ряд дослідників, використовуючи такий тест, особливо в поєднанні з показниками ГСБ, як клінічний орієнтир у процесі лікування БА, досягли вищого рівня контролю при нижчих дозах ГКС [27]. Усупереч цим результатам, існують відомості про те, що орієнтир терапевтичних заходів на вміст метаболітів монооксиду нітрогену в легеневому експіраті не призводить до суттєвого поліпшення контролю над БА або зниження кумулятивної дози кортикостероїдів [30].

Настільки ж суперечливі результати лікування БА з орієнтиром на вміст еозинофільних

лейкоцитів у мокротинні. Тоді як одні дослідники відмічають, що таке лікування є ефективнішим за стандартну терапію [28], інші вважають, що врахування еозинофілів у мокротинні, навіть у поєднанні з визначенням вмісту монооксида нітрогену в легеновому експіраті, не поліпшує прогнозу астми як у дітей, так і в дорослих [16].

Отже, наведені дані літератури дають підстави вважати, що, попри досягнуті успіхи в науковому розумінні патогенезу основних харак-

теристик БА, існують великі труднощі у використанні їх на практиці. Більше того, запальна парадигма БА наразі потребує перегляду, оскільки, перетворюючись на догму, з клінічної точки зору, стає малопродуктивною. Рутинне застосування традиційних «інфлаометричних» показників і пов'язаних із ними маркерів ГСБ уже не відповідає потребам клініки і вимагає переосмислення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Backer V, Stensen L, Sverrild A. (2018). Objective confirmation of asthma diagnosis improves medication adherence. *J Asthma*. 55 (11): 1262–1268.
- Benedictis D, Bush A. (2017). Asthma in adolescence: Is there any news? *Pediatrics Pulmonology*. 52 (1): 129–138.
- Borak I J, Lefkowitz RY. (2016). Bronchial hyperresponsiveness. *Occupational Medicine*. 66: 95–105.
- Castro-Rodriguez JA. (2011). The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 11 (3): 157–61.
- Chen Q, Zhong X, Acosta L, Divjan A, Rundle A, Goldstein I, Miller R, Perzanowski M. (2016). Allergic sensitization patterns identified through latent class analysis among children with and without asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 116 (3): 212–218.
- Cockcroft DW. (2015). Methacholine challenge. PD20 versus PC20. *Ann Am Thorac Soc*. 12 (3): 291–292.
- Coskun O, Ercan N, Bostanci I. (2019). Peripheral blood inflammatory patterns in the control levels of asthma in children. *J Asthma*. 58 (3): 1–15.
- Dardouri M, Sahli J, Ajmi T, Miraoui A, Bouguila J, Mallouli M. (2021). Factors associated with acute health care use in children and adolescents with asthma. *Compr. Child Adolesc Nurs*. 44 (2): 122–133. doi: 10.1080/24694193.2020.1742249.
- Dell SD, Bola SS, Foty RG. (2015). Provocative dose of methacholine causing a 20% drop in FEV1 should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers. *Ann Am Thorac Soc*. 12 (3): 357–363.
- Douwes J, Brooks C, Pearce N. (2010). Stress and asthma: Hippocrates revisited. *Epidemiol Community Health*. 64 (7): 561–562.
- Gianfrancesco L, Malheiro APG, Matsunaga NY, Oliveira MS, Grotta MB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AAC. (2021). Are there differences in the physical activity level and functional capacity among children and adolescents with and without asthma? *J Pediatr (Rio J)*. 97 (3): 295–301. doi: 10.1016/j.jped.2020.04.004.
- Haparkhova ZM, Selyverstova EN, Stroikova TR. (2015). Covremennue predstavleniya o roly henetycheskykh predyktorov pry bronkhialnoi astme u detei. *Astrakhanskyi med. zhurn*. 10 (1): 6–11.
- Hastie AT, Steele C, Dunaway CW. (2018). Complex association patterns for inflammatory mediators in induced sputum from subjects with asthma. *Clin Exp Allergy*. 48 (7): 787–797.
- Helen KR, J Mark Fitz Gerald, Eric D. (2019). Bateman GINA 2019: a fundamental change in asthma management. *European Respiratory Journal*. 53 (6): 1901046.
- Holgate ST. (2010). Has the time come to rethink the pathogenesis of asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 10 (1): 48–53.
- Holgate ST. (2011). Asthma: a simple concept but in reality a complex disease. *Eur J Clin Invest*. 41 (12): 1339–1352.
- Kim S, Lee CH, Jin KN, Cho SH, Kang HR. (2018). Severe asthma phenotypes classified by site of airway involvement and remodeling via chest CT scan. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 28 (5): 312–320.
- Kooijman MN, van Meel ER, Steegers E. (2019). Fetal umbilical, cerebral and pulmonary blood flow patterns in relation to lung function and asthma in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 30 (4): 443–450.
- Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. (2009). Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 64 (6): 476–483. doi: 10.1136/thx.2008.106609.
- Nadif R, Siroux V, Boudier A. (2016). Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. *Eur Respir J*. 48 (4): 1040–1051.
- Ortega H, Llanos JP, Lafeuille MH. (2019). Effects of systemic corticosteroids on blood eosinophil counts in asthma: real-world data. *J Asthma*. 56 (8): 808–815.
- Padmaja Subbarao, Pius J Mandhane, Malcolm R Sears. (2009). Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *P Subbarao, PJ Sears*. 181 (9): E181–90. doi: 10.1503/cmaj.080612.
- Passalacqua G, Landi M, Diego G. (2020). Allergen Immunotherapy for Pediatric Asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 20 (2): 162–167.
- Pirogov AB, Gassan DA, Zinov'ev SS. (2019). Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness. *Ter Arkh*. 91 (3): 31–35.
- Rakowski E, Zhao S, Liu M et al. (2019). Variability of blood eosinophils in patients in a clinic for severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 49 (2): 163–170.
- Sousa AW, Cabral ALB, Silva RA, Fonseca AJ, Grindler J, Martins MA, Carvalho CRF. (2021). Physical fitness and quality of life in adolescents with asthma and fixed airflow obstruction. *Pediatr Pulmonol*. 56 (1): 65–73.
- Stapleton M, Howard-Thompson A, George C, Hoover RM, Self TH. (2011). Smoking and Asthma. *J Am Board Fam Med*. 24 (3): 313–322.
- Sullivan PW, Ghushchyan VH, Skoner DP, LeCocq J, Park S, Zeiger RS. (2020, Apr). Complications and health care resource utilization associated with systemic corticosteroids in children and adolescents with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 9 (4): 1541–1551.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.049.
- Teague WG, Lawrence MG, Shirley DT. (2019). Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 7 (6): 1803–1812.e10.
- Waltraud Eder, Markus JE, Erika von Mutius. (2006). The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 23; 355 (21): 2226–2235. doi: 10.1056/NEJMr054308.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Шахова Ольга Олександрівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-8201-6473>.

Тарнавська Світлана Іванівна — к.мед.н., доц. кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372)575-660. <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>.

Власова Олена Василівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0003-4253-0731>.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2021 р., прийнята до друку 07.09.2021 р.