

Лекция 2016  
Специальность «лечебное дело»

Дисциплина «внутренние болезни»  
Курс 4.

**ТЕМА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА**

**Коды по МКБ–10  
J45.0, J45.8, J45.9**

Лектор к.м.н., доцент Соловьева Е.Ф.  
Институт терапии и инструментальной диагностики  
Владивосток 2016.

**Цель лекции** – опираясь на полученные знания вы должны объяснить, как диагностировать бронхиальную астму, провести дифференциальный диагноз с синдромно сходной патологией, сформулировать примеры диагноза, создать схему лечения пациента с определением прогноза и обоснованием мер профилактики.

### **План лекции**

- Определение БА
- Эпидемиология БА
- Этиология БА
- Патогенез, патоморфология, патофизиология БА
- Клиника БА
- Диагностические критерии БА
- Дифференциальный диагноз БА
- Классификация БА
- Принципы лечения БА
- Прогноз, профилактика БА.

# БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

- **Хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы.**
- **Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди кашля, особенно по ночам и ранним утром.**
- **Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под действием лечения.**

## Клинический случай

Больная А., 52 лет. Доставлена в приемное отделение стационара в экстренном порядке с приступом удушья. Из-за значительного затруднения дыхания могла отвечать на вопросы отрывистыми фразами. Предъявляла жалобы на удушье, не купирующееся сальбутамолом, непродуктивный кашель.

Анамнез заболевания: с детства была склонна к простудным заболеваниям, которые проявлялись кашлем, затруднением носового дыхания, насморком; в последние 5 лет эпизоды ОРВИ стали частыми, сопровождались длительным кашлем, затрудненным «свистящим» дыханием, особенно в ночное время. Стала реагировать на табачный дым, холодный воздух, физическую нагрузку, появлялось затрудненное дыхание и кашель. Обращалась к врачу, был поставлен диагноз хронического бронхита. По рекомендации врача стала пользоваться сальбутамолом, который купировал кашель и одышку. Последнее ухудшение состояния началось около недели после перенесенной «простуды». Появились кашель с вязкой мокротой, одышка с затрудненным выдохом, постоянные хрипы и чувство тяжести в грудной клетке, заложенность носа, повысилась температура до 37,5 °С. К врачу не обращалась, принимала парацетамол, ингаляции сальбутамола каждые 2–3 ч. Тяжелый приступ удушья, не купирующийся сальбутамолом, прекращение откашливания мокроты заставило вызвать СМП.

**Объективный статус.** ИМТ=31кг/м<sup>2</sup>. Состояние больной тяжелое из-за выраженного приступа удушья. Положение вынужденное сидя с фиксацией плечевого пояса. Кожные покровы бледные с легким диффузным цианозом, ЧД 15 в минуту, выдох удлинен, отсутствует фаза апноэ. Грудная клетка в состоянии глубокого вдоха, мышцы шеи и плечевого пояса активно участвуют в дыхании, надключичные пространства выбухают. При пальпации голосовое дрожание равномерно проводится во всех отделах легких, при перкуссии над верхними отделами легких коробочный оттенок звука. При аускультации определяется неравномерность вентиляции, чередуются участки ослабленного и жесткого дыхания, выдох удлинен, обилие свистящих сухих хрипов, усиливающихся при форсированном выдохе. Пульс ритмичен, 105 уд./мин. Тоны сердца ритмичны, приглушены из-за обилия хрипов. АД 140/85 мм рт. ст. Органы брюшной полости без особенностей.

При пикфлоуметрии выявлены признаки бронхиальной обструкции: снижение ПСВ до 47 % от должных величин, прирост в постбронходилатационном тесте составил менее 10 % с последующим ухудшением показателя в течение часа. Пульсоксиметрия выявила гипоксемию: сатурация кислорода (SpO<sub>2</sub>) 92 %. Лабораторные данные без отклонений от нормы. На ЭКГ – признаки перегрузки правого желудочка сердца. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлена повышенная воздушность преимущественно в верхних отделах обоих легких.

**Итак, тяжесть состояния больной определяется синдромами удушья – астмой, бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности. Отсутствие признаков левожелудочковой недостаточности и заболеваний сердца в анамнезе предполагает наиболее вероятным диагнозом бронхиальную астму.**





**ЭТИОЛОГИЯ БА**

**ФАКТОРЫ РИСКА**



- В концепции болезни выделяют *факторы, влияющие на риск возникновения и проявления БА*, подразделяются на
- *внутренние факторы, предрасполагающие к развитию заболевания;*
  - *Внешние факторы факторы, провоцирующие появление симптомов. Они могут рассматриваться как*
    - А) *этиологические - (инициирующие) - индукторы воспаления, которые вызывают начало заболевания и его обострение;*
    - Б) *разрешающие - триггеры, увеличивают возможность возникновения и обострений БА. Некоторые факторы относятся к обеим группам.*

Факторы	Описание
<p><b>1. Внутренние факторы</b></p>	<p>1. Генетическая предрасположенность к атопии</p> <p>2. Генетическая предрасположенность к БГР (бронхиальной гиперреактивности)</p> <p>3. Пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женщин)</p> <p>4. Ожирение</p>
<p><b>1. Факторы окружающей среды</b></p>	<p>1. Аллергены</p> <p>    1. Внутри помещения: клещи домашней пыли, шерсть и эпидермис домашних животных, аллергены таракана, грибковые аллергены.</p> <p>    2. Вне помещения: пыльца растений, грибковые аллергены.</p> <p>2. Инфекционные агенты (преимущественно вирусные)</p> <p>3. Профессиональные факторы</p> <p>4. Аэрополлютанты</p> <p>    1. Внешние: озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива и др.</p> <p>    2. Внутри жилища: табачный дым (активное и пассивное курение).</p> <p>5. Диета (повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы)).</p>



# Внутренние факторы

## *Генетическая предрасположенность*

Вклад генетических факторов в развитие заболевания составляет 35-70%.

***Семейный анамнез атопии в основе которой лежат реакции***

***гиперчувствительности I типа*** с клиническими проявлениями в виде экземы, астмы, ринита увеличивает риск развития БА в 3-5 раз. Идентифицировано более 100 генов, участвующих в патогенезе БА. Это гены, ответственные за

- распознавание антигенов, выработку аллерген-специфических антител IgE (с чем связана атопия),
- развитие бронхиальной гиперреактивности, образование медиаторов воспаления (цитокинов, хемокинов);
- гены, регулирующие Th2-ответ, ответ пациентов на глюкокортикостероиды и антилейкотриеновые препараты

## □ Пол.

У детей младше 14 лет распространенность БА среди мальчиков в два раза выше, чем среди девочек. По мере взросления половые различия сглаживаются, и у взрослых распространенность астмы среди женщин превосходит распространенность у мужчин

□ Малый или чрезмерный вес при рождении, недоношенность и снижение функции легких при рождении

## □ *Ожирение.*

БА чаще развивается у людей, страдающих ожирением (ИМТ > 30кг/м<sup>2</sup>). Высказывается предположение, что ожирение может влиять на механику дыхания и поддерживать состояние системного воспаления вследствие высвобождение из адипоцитов разнообразных **провоспалительных цитокинов и медиаторов –адипокинов (ИЛ6, ФНО-альфа, эотаксин, лептин,)**, с одновременно низким уровнем **противовоспалительных адипокинов (апелин).**

## Внешние факторы, провоцирующие появление симптомов заболевания

- **Аллергены.** Аллергическая (атопическая) «экзогенная» БА характеризуется повышенным уровнем сывороточного IgE и связана с другими аллергическими проявлениями у пациента или родственников.

Наиболее значимые неинфекционными аллергенами, рассматриваемые, как факторы риска БА

### Этиология: основные группы аллергенов при БА

- Бытовые (клещи домашней пыли)
- Пыльцевые (пыльца растений)
- Эпидермальные (шерсть и перхоть животных)
- Аллергены тараканов
- Аллергены плесневых грибов



## Этиология: основные группы аллергенов при АС

- Бытовые  
(клещи домашней пыли)



- Пыльцевые  
(пыльца растений)



- Эпидермальные  
(шерсть и перхоть животных)



- Аллергены тараканов



- Аллергены плесневых грибов



## Внешние факторы, разрешающие (триггеры)

- *Метеорологические факторы*
- *Физическая нагрузка*
- *Инфекция респираторного тракта*
- *Профессиональные сенсибилизаторы*
- *Курение*
- *Аэрополлютанты*
- *Питание*

## *У пациентки А, 52 лет: Аллергологический анамнез. С*

*детского возраста имелись признаки пищевой непереносимости – крапивница при употреблении морепродуктов. В сезон цветения полыни и амброзии появлялась заложенность носа, чихание и слезотечение, по поводу чего принимала антигистаминные препараты. В последнее время реагирует на домашнюю пыль. Наследственность отягощена: у бабушки по материнской линии была бронхиальная астма, у матери – поллиноз.*

*Анамнез жизни. по профессии экономист. Бытовые условия хорошие. Гинекологический анамнез не отягощен, менопауза около года. Беременностей и родов двое. Не курит.*

***Данные анамнеза позволяют подтвердить диагностическую версию и наличия у больной БА. Имеются факторы, предрасполагающие к возникновению БА: наследственность, отягощенная по атопии и ожирение. Индукторами, вероятно, являются аллергены (пыльца, пищевые, бытовые аллергены), триггерами являются инфекционный фактор( ОРВИ и дисгормональный фон***



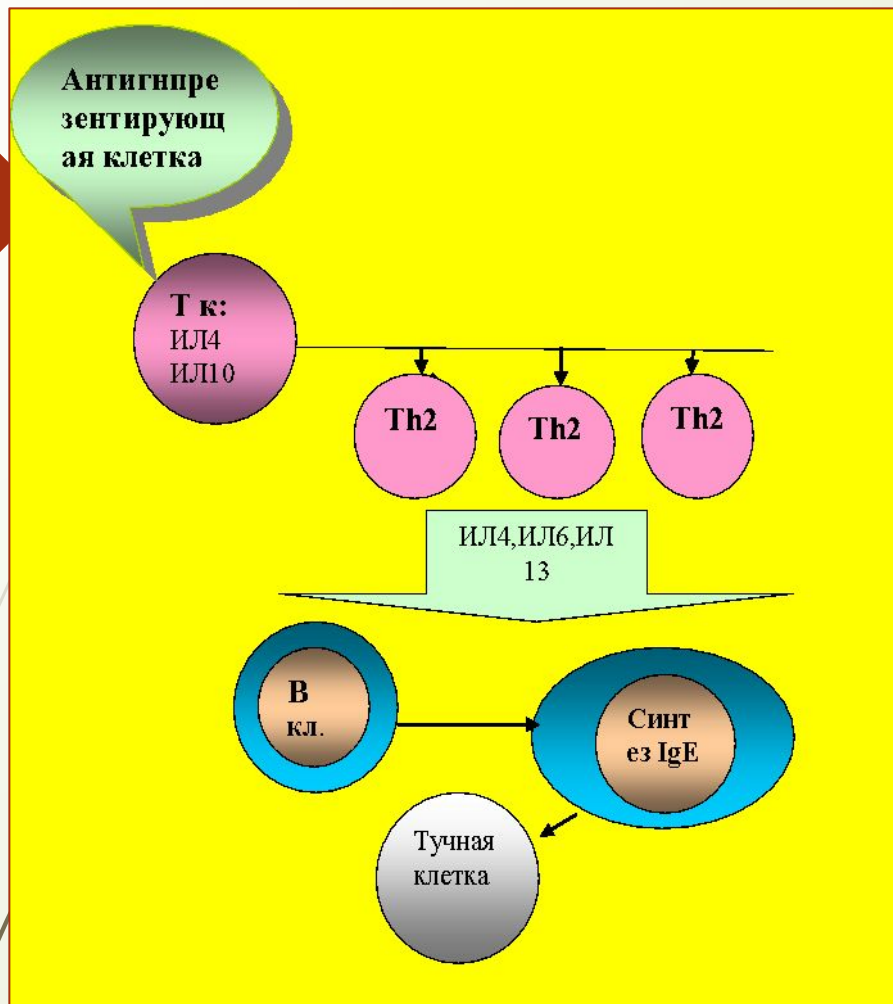


□ Патогенез БА

*БА характеризуется многообразием клинико-патогенетических вариантов. У каждого больного можно установить наличие одного или сочетание нескольких патогенетических механизмов БА. В процессе длительного течения заболевания причинные факторы могут изменяться, и вместе с тем изменяются механизмы патогенеза.*

## ❖ *Иммунологические механизмы патогенеза БА.*

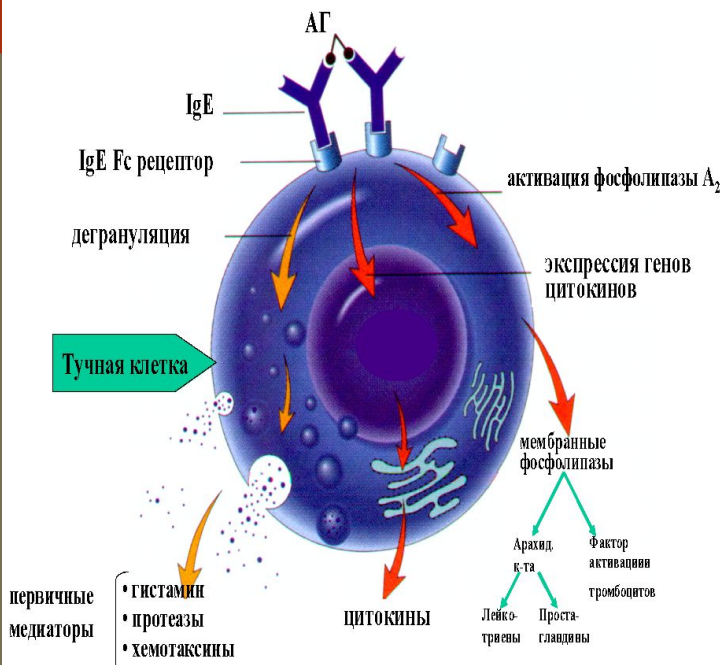
У значительной части больных БА патологические реакции иммунной системы на поступающие из внешней среды аллергены являются одним из основных звеньев патогенеза. Наличие у больного БА I типа аллергических реакций связано с повышением в сыворотке IgE .



## *фаза сенсibilизации аллергической реакции*

Антигенпрезентирующие клетки в слизистой бронхов захватывают попавший с вдыхаемым воздухом аллерген и представляют его CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитам, которые затем превращаются в клетки фенотипа Th2. Эти клетки секретируют интерлейкины (ИЛ-4, 5, 9, 10, 13), которые, воздействуя на В-лимфоциты, переключают их на выработку специфических антител класса IgE.

## АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ I ТИПА



Циркулирующие молекулы IgE, связываясь с рецепторами, фиксируются на поверхности клеток – мишеней первого порядка, главными из которых являются тучные клетки соединительной ткани и слизистых и базофилы крови. При повторном попадании в организм аллергена и взаимодействии его с молекулами IgE, связанными с поверхностью клеток, эти клетки – мишени первого порядка активируются с высвобождением БАВ: гистамина, протеаз, лейкотриенов, простагландинов, хемокинов и протеолитических ферментов типа металлопротеиназ (*фаза активации аллергической реакции*),

## Меполизумаб (МАТ к ИЛ5)

Цитокины стимулируют активацию клеток – мишеней второго порядка, прежде всего эозинофилов и базофилов что приводит к вовлечению их в аллергическую реакцию (*эффекторная фаза аллергической реакции*).

*фаза активации  
аллергической реакции*

← Метаболизм арахидоновой кислоты

Фосфолипиды клеточных мембран

Фосфолипаза A<sub>2</sub>

Арахидоновая кислота

5-липоксигеназа

5(S)-HPETE

Циклооксигеназа

Аспирин, НПВП

5-липоксигеназа

Лейкотриен A<sub>4</sub>

Простогландины  
Тромбоксаны

ЛТА<sub>4</sub>-гидролиза

ЛТС<sub>4</sub>-синтеза

Лейкотриен B<sub>4</sub>

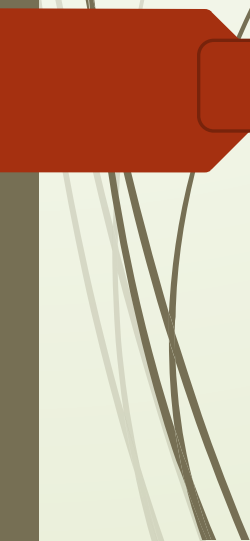
Лейкотриен C<sub>4</sub>

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Лейкотриен D<sub>4</sub>

Рецепторы

Лейкотриен E<sub>4</sub>



В результате липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты образуются **цистеинил-лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LT D<sub>4</sub>, LT E<sub>4</sub>)**, которые устойчивы к действию антигистаминных средств, вызывают длительный бронхоспазм и индуцируют выделение протеаз.

В результате циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты образуются простагландины и тромбоксаны, многие из которых также обладают бронхоконстрикторным, вазоконстрикторным действием и усиливают хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов. **Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)**, активирует последние, что сопровождается усилением высвобождения метаболитов арахидоновой кислоты, серотонина, гистамина, вызывает сужение бронхов и вазодилатацию.



# Клиническими проявлениями атопического механизма

## БА являются:

- бронхообструкция характеризующаяся бронхоспазмом, отеком стенки бронхов и гиперсекрецией
- развитие симптомов БА непосредственно после контакта с аллергеном
- немедленная реакция при постановке кожных проб
- наличие в сыворотке специфических антител IgE к данному аллергену
- эффективность лечения антигистаминными препаратами и инталом
- эффект элиминации.



## **Аллергические реакции III типа**

(иммунокомплексные) формируются циркулирующими антителами, в основном IgG, и антигенами (при избытке растворимого антигена). Образующиеся иммунные комплексы (ЦИК) активируют систему комплемента. При связывании ЦИК с Fc-рецепторами тучных клеток, эозинофилов и макрофагов происходит выделение медиаторов воспаления, вызывающих обструкцию бронхов.

## ❖ *Неиммунологические механизмы патогенеза БА*

Стимуляция первичных эффекторных клеток – тучных и базофилов, может осуществляться неиммунными механизмами. Активация тучных клеток характеризуется изменением пространственной конфигурации рецепторов мембраны и активацией мембранных энзимов.

## Дегрануляцию может вызвать

- ◆ - нарушение адренергических механизмов со снижением цАМФ или повышением цГМФ;
- ◆ изменение уровня внутриклеточного кальция;
- ◆ -изменение рН окологклеточной среды;
- ◆ -воздействие различных метаболитов, кислородных радикалов;
- ◆ -гиперосмолярность стимулирует секрецию БАВ при астме физического усилия.
- ◆ -воздействию компонентов системы комплемента C3a и C5a при активации системы комплемента по альтернативному пути.
- ◆ - нарушение баланса нервных и гуморальных механизмов, участвующих в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов, продукции слизи бронхиальными железами, кровотока в сосудах малого круга кровообращения, активности клеточных элементов, расположенных в тканях дыхательных путей и легких.

## *Основные положения БА*

• **БА - хроническое воспалительное**

**заболевание,**

- формирующееся при наличии предрасположенности,
- под влиянием разнообразных этиологических факторов
- и факторов, способствующих проявлению симптомов

Какие механизмы лежат в основе  
воспаления в дыхательных путях  
при БА?

## КЛЕТКИ ВОСПАЛЕНИЯ В ДП ПРИ БА

Клетки	Медиаторы	Патофизиол. эффекты
Тучные клетки	Гистамин, ПГ D2, LT.	Бронхоспазм, стимуляция воспаления, гиперреактивности дыхательных путей
Эозинофилы	Основные белки	Повреждение эпителия бронхов, высвобождение факторов роста, участие в ремоделировании дыхательных путей
Т-лимф. Пов. акт. Th-2	Цитокины: IL-4, 5, 9, 13; TNF-альфа, GM-CSF	Регулирование процесса эозинофильного воспаления, выработки IgE В-лимф.
Дендритные клетки		Стимулируют превращение Т-кл в TH2 в л/у.
Макрофаги	Медиаторы восп. и цитокины	Усиление воспалительной реакции
Кл. бронхиального эпителия	Оксид азота (NO); цитокины, хемокины	Стимуляция воспаления; вазодилатация.

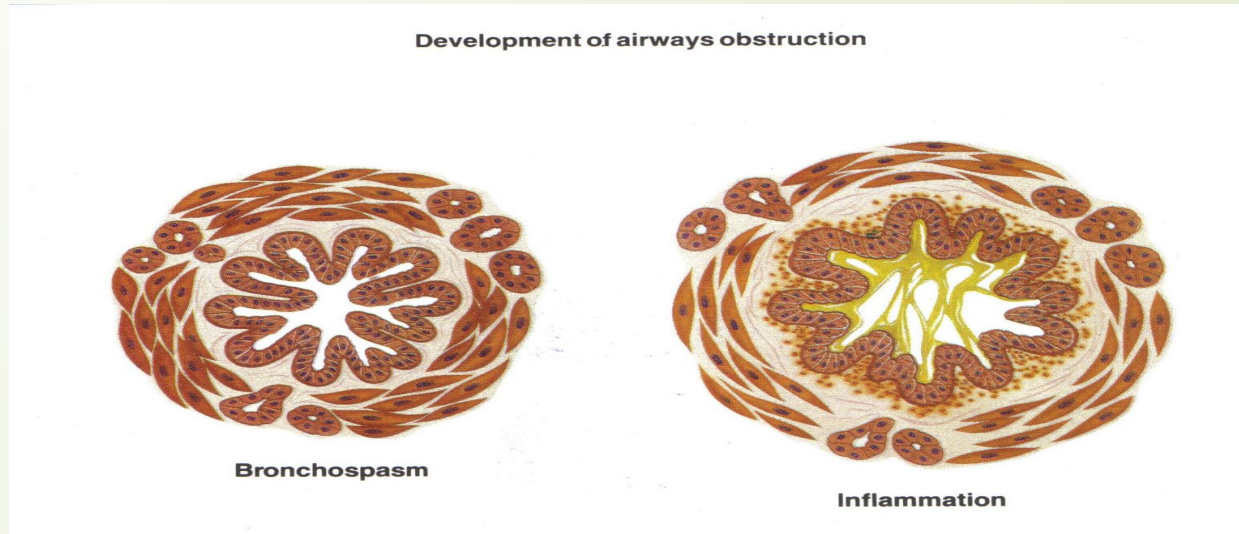


## *Молекулы адгезии*

Ключевую роль в ранних стадиях воспаления играют молекулы адгезии. Цитокины, высвобождаемые Th2, тучными клетками (ИЛ13, TNF- $\alpha$ ) усиливают экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелии, это приводит к усилению адгезии эозинофилов к эндотелию, миграции их через эндотелий и длительному нахождению в тканях легких.

В качестве возможного способа лечения БА исследовали в эксперименте на животных применение антагонистов молекул адгезии, например моноклональных антител.

# ВОСПАЛЕНИЕ



респираторные симптомы астмы



кашель, одышка, свистящее дыхание

- *Воспаление формирует кардинальный признак БА – гиперреактивность гиперреактивность дыхательных путей (ГРДП) и обратимую бронхиальную обструкцию.*

Гиперреактивность бронхов (ГРБ) - повышение

бронхоконстрикторного ответа на широкий спектр экзогенных и эндогенных стимулов, приводящее к **вариабельной бронхиальной обструкции и эпизодическому появлению симптомов.**

Различные стимулы могут вызывать бронхоконстрикцию непосредственно воздействуя на гладкую мускулатуру (метахолин, гистамин), путем высвобождения медиаторов из секретирующих клеток (тучных, эозинофилов, Т-лимфоцитов и пр.) и сенсорных нейронов (брадикинин).

Клиническими проявлениями ГРБ являются симптомы

бронхоспазма (свистящие хрипы, кашель) при действии

различных раздражителей (холод, вдыхание дыма, курение,

раздражение при кашле, смехе и эмоциональном возбуждении,

охлаждении, физической нагрузке), фармакологических

воздействиях (гистамин, метахолин, аденозин, местные

анестетики и пр.).

*Первичная ГРБ обусловлена генетическими особенностями,*

*вторичная* - формируется в ходе заболевания.

# ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ (ГБ) ПРИ БА

## Механизмы развития гиперреактивности

- ~ **Чрезмерное сокращение гладких мышц д.п. за счет увеличение объема и сократимости гладкомышечных клеток бронхов**
- ~ **Десинхронизация сокращения гладкой мускулатуры д.п. вследствие воспалительных изменений**
- ~ **Увеличение степени сужения д.п. при спазме гладких мышц бронхов за счет утолщения стенки и измененной геометрии бронхов (отек, структурные изменения)**
- ~ **Избыточная бронхоконстрикция в ответ на стимуляцию за счет сенсibilизации чувствительных нервов при воспалении**



У пациентки А. отмечается появление респираторных симптомов - затрудненного дыхания и кашля на неспецифические раздражители: табачный дым, холодный воздух, физическую нагрузку, **что является следствием ГРБ.**

# ФАКТОРЫ ОБСТРУКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БА

Острый спазм гладкой мускулатуры дыхательных путей, полностью обратим под действием бронхолитиков.

Подострый отек слизистой (при обострении)

Хроническое образование вязкого секрета с окклюзией просвета бронха.

Необратимый склеротический процесс в стенке бронха (ремоделирование).

***Острый спазм гладкой мускулатуры бронхов***, практически полностью обратим

**под влиянием бронхолитиков** Бронхоконстрикция может реализоваться по аллергическому и неаллергическим механизмам.

***Отек слизистой бронхов.***

Развивается в течение 6 -24 в процессе поздней аллергической реакции, характеризуется увеличением микрососудистой проницаемости, отеком бронхов, утолщением слизистой с утратой эластической тяги бронхов. Данный компонент бронхиальной обструкции **контролируется противовоспалительными препаратами** и, в некоторой степени, бронхолитиками.

## *Хроническая обструкция вязким секретом (гиперсекреция слизи).*

Воспалительный процесс в стенке бронхов сопровождается повышенной секрецией слизи, экссудацией белков сыворотки, сращиванием эпителия с образованием клеточного детрита формируют плотные пробки, которые обтурируют периферические дыхательные пути. **Для разрешения этого механизма требуется длительное время, обычно 6 и более недель лечения кортикостероидами.**

стенки является **необратимым компонентом** ограничения воздушного потока при БА и может быть одной из причин «стероидной резистентности». Структурные изменения матрикса бронхов характеризуются отложением коллагена и протеингликанов под базальной мембраной (субэпителиальный фиброз), гипертрофией и гиперплазией гладкой мускулатуры бронхов и пролиферацией сосудов бронхиальной стенки (утолщение стенки бронха), увеличением числа бокаловидных клеток и гипертрофией подслизистых желез (гиперпродукция слизи.)

**Вариабельности и обратимости бронхиальной обструкции при БА** имеют определяющее значение для диагностики и оценки течения БА

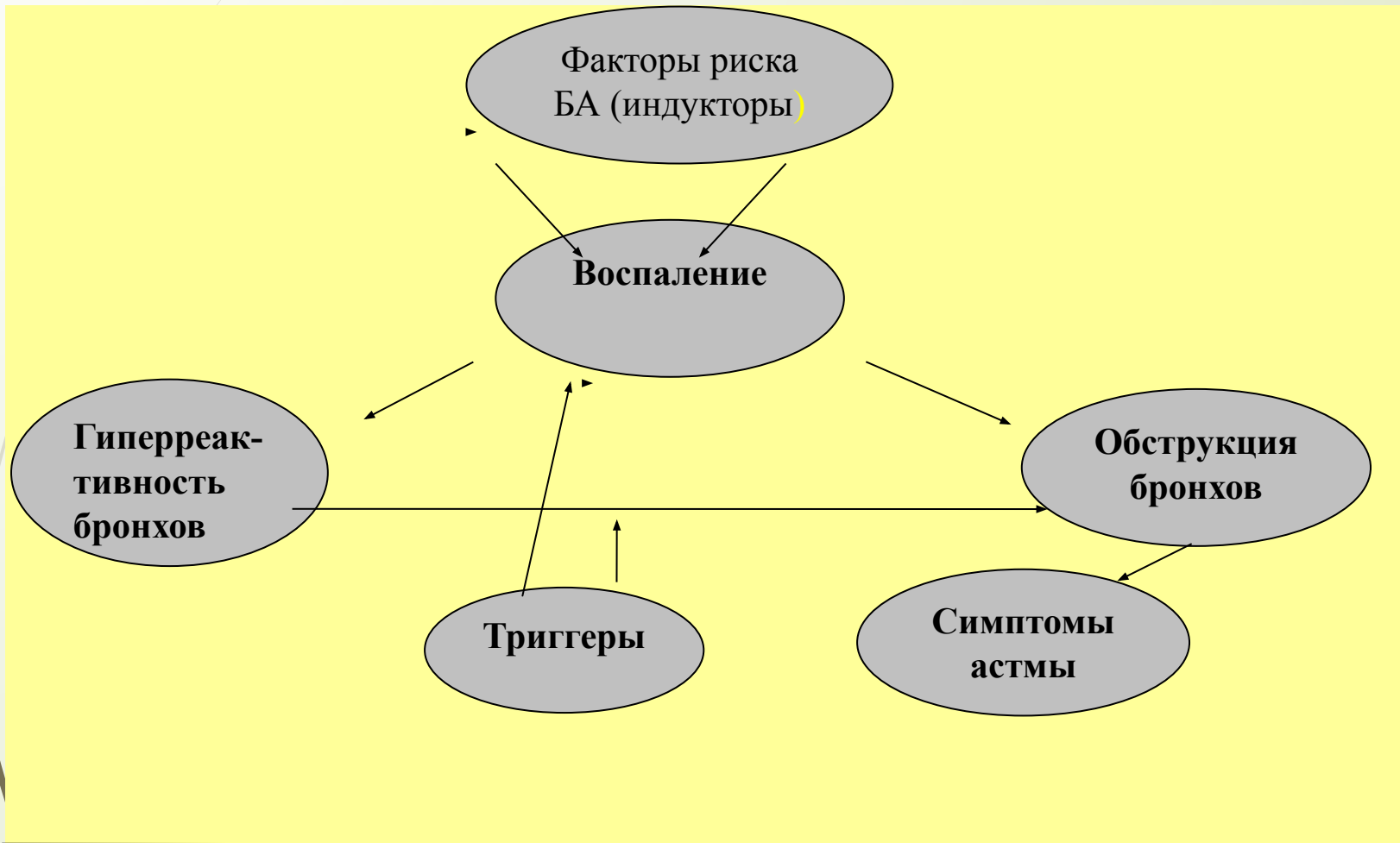
**Вариабельность обструкции** - изменение бронхиальной проходимости в течение определенного времени (1 суток, нескольких дней, сезонная), которая проявляется колебаниями ПСВ или спирометрии (более 10% при обострении)

**Обратимость обструкции** ФВ1 в исследуемый период — это быстрое увеличение ОФВ1 или ПСВ более 12% или на 200 (15% или 400мл) и более мл. от исходного значения ( через 10-20 минут после ингаляции В2-агониста быстрого действия или через 30-40 мин. после ингаляции АХП .

Положительный тест с бронхолитиками выявляет **повышенный базальный тонус гладкой мускулатуры бронхов, как следствием ГРБ при БА !**



Таким образом, развитие БА осуществляется при наличии предрасположенности к заболеванию. Воспаление дыхательных путей, возникающее при воздействии индукторов и триггеров приводит к ГРБ, которая сопровождается развитием бронхиальной обструкции и появлению респираторных симптомов БА.





# Диагностика БА



# Диагноз БА основывается на клинических симптомах.

Подтверждением диагноза являются:

- положительный ответ в тестах на обратимость бронхиальной обструкции
- положительный ответ на наличие бронхиальной гиперреактивности (вариабельность обструкции);
- наличие признаков воспаления в дыхательных путях (эозинофилы в мокроте)

## Терапевтические пробы и тесты на обратимость бронхиальной обструкции:

ОФВ1 или ПСВ используются как основные методы оценки обратимости или ответа на терапию.

Подтверждением диагноза БА может служить положительный ответ:

прирост ОФВ1  $> 400$  мл в ответ на пробу с  $\beta$ 2-агонистом (400 мкг ингаляционного сальбутамола)

или

повышение показателя ПСВ  $> 15\%$  после терапевтического курса ИГКС в дозе эквивалентной 200 мкг бекламетазона 2 раза в сутки в течение 6-8 недель или преднизолона 30 мг в сутки в течение 14 дней.

Пациентке А для верификации диагноза БА проведена пикфлоуметрия до и после введения бронхолитика. До ингаляции сальбутамола зафиксировано пониженное ПСВ – 160 л/мин (47 % от должной величины), после ингаляции показатель вырос на 100 л/мин, что подтверждает наличие бронхоспазма и обратимость обструкции, характерные для БА. Кратковременный бронходилатационный эффект, который продолжался около 40 мин с последующим падением ПСВ до исходного значения, указывает на наличие и других механизмов обструкции на фоне тяжелого обострения заболевания.

У больной на протяжении суток проводилось мониторирование ПСВ, при этом выявлена значительная вариабельность показателя, что также характерно для неконтролируемой БА в период обострения: суточный разброс =  $[(\text{ПСВ вечер } 320 - \text{ПСВ утро } 160) : \frac{1}{2}(\text{ПСВ вечер } 320 + \text{ПСВ утро } 160)] \times 100$  % = 66 %.

Диагностика бронхиальной астмы	Клинические признаки, повышающие вероятность наличия астмы
Жалобы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие более одного из следующих симптомов: хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель, особенно в случаях:</li> </ul>
Анамнестические данные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие атопических заболеваний в анамнезе;</li> <li>• Наличие астмы и/или атопических заболеваний у родственников;</li> </ul>
Причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ухудшения симптомов ночью и рано утром;</li> <li>– возникновения симптомов при физической нагрузке, воздействии аллергенов и холодного воздуха;</li> <li>– возникновения симптомов после приема аспирина или бета-блокаторов.</li> </ul>
Данные объективного осмотра	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки;</li> <li>–</li> </ul>
Данные клинико-функционального обследования с оценкой обратимости бронхиальной обструкции (данные спирометрии, пикфлоуметрии с проведением бронходилатационных проб	<ul style="list-style-type: none"> <li>• низкие показатели пиковой скорости выдоха или объема форсированного выдоха за 1 секунду (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами;</li> </ul>
Данные специфического аллергологического обследования (кожные тесты с аллергенами и/или специфический IgE в сыворотке крови;	<ul style="list-style-type: none"> <li>• положительные результаты с причинными аллергенами</li> </ul>
Другие признаки	Эозинофилия периферической крови, необъяснимая другими причинами
Исключение других заболеваний	



<b>Диагностика бронхиальной астмы</b>	<b>Клинические признаки, уменьшающие вероятность наличия астмы:</b>
<b>Жалобы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• выраженные головокружения, потемнение в глазах, парестезии;</li> <li>• хронический продуктивный кашель при отсутствии свистящих хрипов или удушья;</li> </ul>
<b>Анамнестические данные</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие существенной истории курения (более 20 пачек/лет);</li> <li>• заболевания сердца;</li> </ul>
<b>Причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• возникновение симптомов исключительно на фоне простудных заболеваний;</li> </ul>
<b>Данные объективного осмотра</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ постоянные нормальные результаты обследования грудной клетки при наличии симптоматики;</li> <li>▪ изменение голоса;</li> </ul>
<b>Данные клинико-функционального обследования с оценкой обратимости бронхиальной обструкции (данные спирометрии, пикфлоуметрии с проведением бронходилатационных проб</b>	<p>Нормальные показатели пиковой скорости выдоха или спирометрии при повторных исследованиях при наличии симптоматики (клинических проявлений)</p>
<b>Данные специфического аллергологического обследования (кожные тесты с аллергенами и/или специфический IgE в сыворотке крови;</b>	<p>нет</p>

## **Пациенты с отсутствием бронхиальной обструкции:**

У пациентов с показателями спирометрии в пределах нормы следует провести дополнительное исследование для выявления бронхиальной гиперреактивности и/или воспаления дыхательных путей.

Обычно выявление БГР основано на измерении ответа показателя ОФВ1 в ответ на ингаляцию повышающихся концентраций метахолина или гистамина. Ответ рассчитывается в виде концентрации (или дозы) провокационного агента, вызывающих 20% падение показателя ОФВ1

Другие применяемые бронхоконстрикторные тесты – с непрямыми провокационными агентами (маннитол, тест с физической нагрузкой).

Положительный ответ на эти стимулы (т.е. падение ОФВ1 более, чем на 15%) – специфический индикатор БА.

# Диагностика воспаления дыхательных путей при БА

- Для оценки активности воспалительного процесса можно использовать спонтанно продуцируемую или индуцированную ингаляцией гипертонического раствора мокроту и бронхоальвеолярный смыв на наличие клеток воспаления: эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, кристаллов Шарко-Лейдена.
- Маркером аллергического воспаления является повышенный уровень окиси азота и окиси углерода в выдыхаемом воздухе.
- Микробиологическое исследование мокроты показано при острой или обострении хронической инфекции дыхательных путей

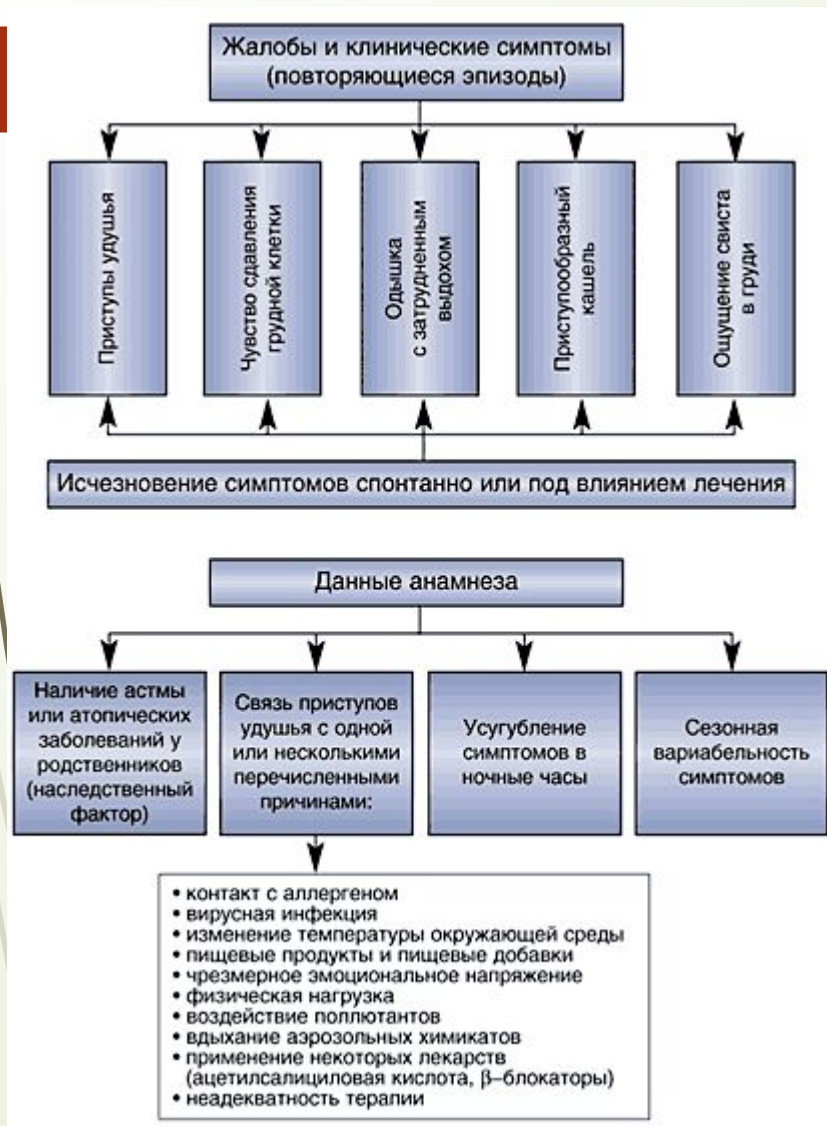
## **Оценка аллергологического статуса.**

Наличие аллергических заболеваний и наследственной предрасположенности увеличивают вероятность БА. Гиперчувствительность к определенным аллергенам устанавливается с учетом данных анамнеза и методом кожных тестов с использованием набора предполагаемых аллергенов вне обострения заболевания.

## Лабораторные исследования

помогают подтвердить предполагаемый диагноз, оценить эволюцию заболевания, эффективность проводимого лечения.

- ✓ При исследовании периферической крови возможна эозинофилия.
- ✓ Биохимическое исследование крови (белок и его фракции, острофазовые реакции) показаны для подтверждения инфекционного характера обострения БА.
- ✓ Для диагностики дисгормонального фона по показаниям проводится исследование гормонов коры надпочечников (11-ОКС), прогестерона, эстрогенов.



## □ Диагностические критерии БА

- Эпизоды одышки, кашля, свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке, особенно ночью и в ранние утренние часы.
- Обратимость обструкции бронхов после ингаляции В2-агонистов быстрого действия (быстрое увеличение ОФВ1 при спирографии на величину  $> 12\%$  или 200 мл от исходного значения, при пикфлоуметрии на величину  $> 20\%$  или на 60 л/мин).
- Наследственная отягощенность по БА и атопии.
- Внелегочные проявления атопии и аллергии.
- Появление симптомов после воздействия определенных факторов (аллергенов при atopической астме, физической нагрузки, НПВП, после ОРВИ и пр.)
- Сезонная вариабельность симптомов, эффект элиминации при atopической БА.
- Вариабельность обструкции бронхов при неконтролируемой БА: на наличие БА указывает изменение ПСВ в течение суток более чем на 10%
- Наличие маркеров воспаления: эозинофилия мокроты или повышение содержания оксида азота и окиси углерода в выдыхаемом воздухе

**Дифференциальный диагноз БА** Проводят со следующими заболеваниями и состояниями в зависимости от наличия или отсутствия бронхиальной обструкции, определяемой как  $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$  до применения бронхолитика.

**Отсутствие бронхиальной обструкции:**

- Синдром хронического кашля
- Гипервентиляционный синдром
- Синдром дисфункции голосовых связок
- ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)
- Риниты
- Заболевания сердца
- Легочный фиброз


**Наличие бронхиальной обструкции:**

- ХОБЛ
- Бронхоэктазы
- Инородное тело
- Облитерирующий бронхиолит
- Стеноз крупных дыхательных путей
- Рак легких
- Саркоидоз



<b>Признаки</b>	<b>ХОБЛ</b>	<b>БА</b>
<b>Возраст начала болезни</b>	<b>Как правило, старше 40 лет</b>	<b>Чаще детский и молодой</b>
<b>Курение в анамнезе</b>	<b>Характерно</b>	<b>Не характерно</b>
<b>Внелегочные проявления аллергии</b>	<b>Не характерны</b>	<b>Характерны</b>
<b>Симптомы (кашель и одышка)</b>	<b>Постоянны, прогрессируют медленно</b>	<b>Приступы удушья</b>
<b>Отягощенная наследственность по астме</b>	<b>Не характерна</b>	<b>Характерна</b>

<b>Бронхиальная обструкция</b>	<b>Малообратима или необратима</b>	<b>Обратима</b>
<b>Суточная вариабельность ПСВ</b>	<b>&lt; 10%</b>	<b>&gt;20%</b>
<b>Наличие ХЛС</b>	<b>всегда</b>	<b>Не характ.</b>
<b>Тип воспаления</b>	<b>Нейтрофилы</b>	<b>Эозинофи-лы</b>
<b>Эффективность ГКС</b>	<b>Низкая</b>	<b>Высокая</b>



*У больной А. отсутствуют признаки заболеваний верхних дыхательных путей и внутренних органов, для которых характерен бронхообструктивный синдром. Артериальная гипертензия, вероятно, является симптоматической, обусловлена реакцией сердечно-сосудистой системы на нарушение вентиляции легких на фоне затянувшегося приступа БА.*



# КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

## **АСТМА С ПРЕОБЛАДАНИЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ**

Аллергическая экзогенная

Атопическая астма

Аллергический ринит с астмой

Аллергический бронхит

Сенная лихорадка с астмой.

## **АСТМА НЕАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ**

Идиосинкрозическая астма

Эндогенная неаллергическая астма

## **АСТМА СОЧЕТАННАЯ**

Ассоциация с состояниями, упомянутыми выше

## **АСТМА БЕЗ УТОЧНЕНИЙ**

Поздно возникшая

Астматический бронхит

## **АСТМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС**

## **ОСТРАЯ ТЯЖЕЛАЯ АСТМА**

# КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БА

**Ночная астма**

**Аспириновая астма.**

**Инфекционная астма**

**Вирусиндуцированная астма..**

**Астма физического усилия.**

**Нутритивная ( пищевая) астма.**

**Стероидозависимая астма.**

**Профессиональная бронхиальная астма.**



### СТУПЕНЬ 1: Интермиттирующая бронхиальная астма

- Симптомы реже 1 раза в неделю
- Короткие обострения
- Ночные симптомы не чаще двух раз в месяц
- ОФВ1 или ПСВ  $\geq 80\%$  от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1  $< 20\%$

### СТУПЕНЬ 2: Легкая персистирующая бронхиальная астма

- Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день
- Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон
- Ночные симптомы чаще двух раз в месяц
- ОФВ1 или ПСВ  $\geq 80\%$  от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1 20—30%

### СТУПЕНЬ 3: Персистирующая бронхиальная астма средней тяжести

- Ежедневные симптомы
- Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна
- Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю
- Ежедневное использование ингаляционных  $\beta 2$ -агонистов короткого действия
- ОФВ1 или ПСВ 60—80% от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1  $> 30\%$

### СТУПЕНЬ 4: Тяжелая персистирующая бронхиальная астма

- Ежедневные симптомы
- Частые обострения
- Частые ночные симптомы
- Ограничение физической активности
- ОФВ1 или ПСВ  $\leq 60\%$  от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1  $> 30\%$

## **Уровни контроля над БА (GINA, 2011):**

Цель лечения БА – достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием в течение длительного периода времени с учетом безопасности терапии, потенциальных нежелательных реакций и стоимости лечения.

**А. Оценка текущего клинического контроля  
(предпочтительно в течение 4 нед.)**

**Б. Оценка будущего риска (риск обострений, нестабильности,  
быстрого снижения функции лёгких, побочные эффекты)**

Признаки, ассоциируемые с неблагоприятными будущими осложнениями, включают:

- ✓ плохой клинический контроль над БА,
- ✓ частые обострения в течение последнего года\*,
- ✓ любая госпитализация в отделение неотложной помощи по поводу БА,
- ✓ низкий ОФВ1\*,
- ✓ воздействие табачного дыма,
- ✓ высокие дозы лекарственных препаратов

• При оценке контроля астмы могут использоваться вопросник по контролю над астмой (ACQ-5).

<b>Характеристики</b>	<b>Контролируемая БА (всё нижеперечисленное)</b>	<b>Частично контролируемая БА (любое проявление)</b>	<b>Неконтролируемая БА</b>
<b>Дневные симптомы</b>	Отсутствуют (или $\leq 2$ эпизодов в неделю)	$> 2$ эпизодов в неделю	Наличие трёх или более признаков частично контролируемой БА***
<b>Ограничения активности</b>	Отсутствуют	Любые	
<b>Ночные симптомы (пробуждения)</b>	Отсутствуют	Любые	
<b>Потребность в препаратах неотложной помощи</b>	Отсутствуют (или $\leq 2$ эпизодов в неделю)	$> 2$ эпизодов в неделю	
<b>Функция лёгких (ПСВ или ОФВ1)***</b>	Нормальная	$< 80\%$ от должного значение или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	

У пациентки А. участие в развитии заболевания *аллергических и неаллергических факторов* позволяет выставить диагноз сочетанной формы БА – *аллергической (гиперчувствительность пылевая, пылевая) и неаллергической.*

Выявлены признаки *тяжелой персистирующей БА.*

Имеются проявления, соответствующие *неконтролируемой БА*: ежедневные симптомы, ночные пробуждения, потребность в приеме бронхолитиков неоднократно в течение суток, ОФВ1 составляет до 47 % от должных величин.

Прогрессирование симптомов на протяжении нескольких дней, увеличение потребности в бронхолитиках и их кратковременный эффект, одышка в покое, речь отдельными словами, вынужденно положение сидя, частота дыхания  $>30$  в минуту, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, громкие свистящие хрипы при аускультации легких, ЧСС  $>100$  уд./мин. ПСВ после первого введения бронхолитика  $<60\%$  от должного, Sat O<sub>2</sub> 92% свидетельствуют о **тяжелом обострении заболевания.**

Наличие дыхательной недостаточности подтвердилось снижением SpO<sub>2</sub> до 92%. При рентгенографии выявлены признаки гиперинфляции легких, что характерно для обострения БА. Перегрузка правого желудочка сердца, по данным ЭКГ, может быть расценена как следствие легочной артериальной гипертензии, развившейся на фоне астматического состояния в ответ на альвеолярную гипоксию.

*Клинический диагноз пациентки А, 52лет  
Бронхиальная астма, сочетанная форма,  
аллергическая (сенсibilизация пыльцевая, пылевая,  
пищевая) и неаллергическая (вирусиндуцированная,  
дисгормональная), неконтролируемая, тяжелое  
персистирующее течение, обострение тяжелой  
степени.*

*Осложнения: дыхательная недостаточность I  
степени. (St O<sub>2</sub> <92 %). Острое легочное сердце  
(перегрузка правого желудочка сердца).  
Пульмогенная артериальная гипертензия.*

## Лечение стабильной астмы

Цель лечения БА – достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием в течение длительного периода времени с учетом безопасности терапии, потенциальных нежелательных реакций и стоимости лечения.

Увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, особенно ежедневное их использование, указывает на утрату контроля над астмой и необходимость пересмотра терапии.

- Если текущая терапия не обеспечивает контроля над БА, необходимо увеличивать объём терапии (переходить на более высокую ступень) до достижения контроля.
- В случае достижения частичного контроля над БА следует рассмотреть возможность увеличения объема терапии с учетом наличия более эффективных подходов к лечению, их безопасности, стоимости и удовлетворенности пациента достигнутым уровнем контроля.
- При сохранении контроля над БА в течение 3 месяцев и более возможно уменьшение объема поддерживающей терапии с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля.






# ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ





## ***Цель лечения БА***

– достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием в течение длительного периода времени с учетом безопасности терапии, потенциальных нежелательных реакций и стоимости лечения.





## ЗАДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ БА

Достижение и поддержание контроля над симптомами

Поддержание нормального уровня активности, включая физические нагрузки

Поддержание функции легких на нормальном или максимально приближенном к нормальному уровне

Предупреждение обострений БА

Предотвращение нежелательных эффектов противоастматических препаратов

Предупреждение смертей от БА



## Фармакотерапия бронхиальной астмы

- **Лекарственные средства, контролирующие заболевание** (поддерживающая терапия).

Принимаются ежедневно и длительно, так как благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями БА.

- **Лекарственные средства для неотложной помощи** (для облегчения симптомов) принимают по потребности, они действуют быстро, устраняя бронхоспазм и купируя симптомы.



□ **ЛС, контролирующие течение заболевания:**

- ❖ ИГКС и СГКС,
- ❖ бета2-агонисты длительного действия в комбинации с ИГКС,
- ❖ антилейкотриеновые средства ,
- ❖ теofilлин замедленного высвобождения,
- ❖ кромоны,
- ❖ антитела к иммуноглобулину E.

## ◆ Ингаляционные глюкокортикостероиды

Наиболее эффективные ЛС противовоспалительного действия для лечения персистирующей БА

- уменьшают выраженность клинических симптомов БА.
- улучшают качество жизни и функцию легких,
- уменьшают бронхиальную гиперреактивность,
- снижают частоту и тяжесть обострений,
- снижают частоту смертей.

**Побочные эффекты ИГКС:**

**Местные:**-орофарингеальный кандидоз,-дисфония, кашель.

**Системные:**вазопатии (синячковость), угнетение коры надпочечников, снижение минеральной плотности кости, риск развития катаракты и глаукомы, риск легочных инфекций, стероидный сахарный диабет, стероидная миопатия

Препарат	Низкие суточные дозы (мкг)	Средние суточные дозы(мкг)	Высокие суточные дозы(мкг)
<b>Беклометазона дипропионат</b>			
ХФУ (фреоновые ингаляторы)	200-500	>500-1000	1000-2000
ГФА (бесфреоновые ингаляторы)	100-250	>250-500	>500-1000
<b>Циклесонид</b>	80-160	>160-320	>320-1280
<b>Будесонид</b>	200-400	>400-800	>800-1600
<b>Флунизолид</b>	500-1000	>1000-2000	>2000
<b>Флутиказона пропионат, фуроат</b>	100-250	>250-500	>500-1000
<b>Мометазона фуроат</b>	200-400	>400-800	>800-1200
<b>Триамцинолона ацетонид</b>	400-1000	>1000-2000	>2000



## ❖ Ингаляционные В2-агонисты (В 2-адреномиметики) длительного действия-используются в сочетании с ИГКС

### **Оказывают действие:**

бронходилатирующие, реализуется путем стимуляции

бета 2-рецепторов;

-стимулируют мукоцилиарный транспорт;

-улучшают систолическую функцию миокарда;

-снижают сопротивление в сосудах большого и малого кругов кровообращения;

-повышают выносливость дыхательной мускулатуры ;

-улучшают качество жизни , снижают потребность в БАБД

**Осложнения:**-тахикардия, тремор, гипоксемия, гипокалиемия, экстрасистолия, изменения интервала QT (особенно при тяжелой ХОБЛ, осложненной сердечными аритмиями и гипоксемией)




Фиксированные комбинации:

**СЕРЕТИД** (ФЛУТИКОЗОН+САЛЬМЕТЕРОЛ),

**СИМБИКОРТ** (БУДЕСОНИД+ФОРМОТЕРОЛ),  
используется также как средство неотложной помощи

**Фостер** (беклометазон + формотерол)



## ❖ Антилейкотриеновые препараты

### Лечебное действие ингибиторов ЛТ при БА:

- противовоспалительное (подавление клеточных и неклеточных механизмов воспаления),
- подавление раннего и позднего астматического ответа,
- предупреждение приступов БА, вызванных аллергенами, аспирином, физической нагрузкой, холодным воздухом.

Механизм действия ЛТ определяется точкой приложения:  
**антагонисты ЛТ-рецепторов: зафирлукаст (аколат),  
монтелукаст (сингуляр), пранлукаст (онон) и др.);  
ингибиторы 5 ЛО -зилеутон).**

## **Показания к назначению зафирлукаста:**

- препарат первого ряда при легкой персистирующей БА,
- в комбинации с адреномиметиками и ксантиновыми производными, ИГКС при средней степени тяжести БА,
- для длительной терапии аспириновой БА и профилактики АФУ,
- может являться альтернативой увеличения доз ИГКС при недостаточном контроле за БА.

### **Побочные эффекты:**

головная боль, боли в животе и желудочно-кишечные расстройства, аллергические реакции, гепатотоксическое действие, фарингит, гриппоподобные симптомы.

Применение у беременных нежелательно

## ❖ Системные глюкокортикостероиды (СГКС)

Применяются при неконтролируемой БА в виде непродолжительного (10-14 дней) курса, при тяжелой неконтролируемой БА назначаются на длительный срок.

### Фармакологические эффекты:

- активирование образования в клетках противовоспалительных белков:
- снижение синтеза «воспалительных» белков (цитокинов, ферментов, адгезивных молекул);
- активация бета 2-адренорецепторов клеток - увеличивается их количество и чувствительность к агонистам.
- **Побочные эффекты:** остеопороз, АГ, сахарный диабет, угнетение гипофизарно-надпочечниковой системы, мышечная слабость, истончение кожи, вазопатии с образованием синяков, глаукома, язвы ЖКТ, паразитарные инфекции, туберкулез. депрессии

## ❖ Теофиллин замедленного высвобождения

Бронходилатирующий эффект теофиллинов уступает таковому бета 2-агонистов и АХП.

**Фармакологические эффекты:** бронходилатация. уменьшение системной легочной гипертензии, усиление диуреза, стимуляция центральной нервной системы, усиление работы дыхательных мышц.

**Побочные эффекты:** нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, жидкий стул, нарушения ритма сердца, судороги, смерть. Ксантины могут быть добавлены к регулярной ингаляционной бронхолитической терапии при более тяжелом течении болезни при недостаточной эффективности антихолинергических препаратов (АХП) и бета 2-агонистов. Применение пролонгированных форм теофиллина может быть показано при ночных проявлениях болезни.

## ❖ Кромоны

Кромогликат натрия и недокромил натрия играют ограниченную роль в длительной терапии БА у взрослых. Возможно достижение положительных результатов у больных с легкой персистирующей БА и бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой. Противовоспалительный эффект слабый. Побочные эффекты - кашель после ингаляции и боли в горле.

- ❖ **Антитела к иммуноглобулину E -ОМАЛИЗУМАБ:** показаны пациентам с повышенным уровнем IgE с тяжелой аллергической БА



## ❖ Аллергоспецифическая иммунотерапия

Специфическая иммунотерапия (АСИТ) у взрослых пациентов играет небольшую роль. Применение СИТ у взрослых считается обоснованным в случаях, когда элиминация аллергенов и фармакотерапия, в том числе с применением ИГКС, не позволили достичь контроля над астмой. Для проведения СИТ необходимо выявить и использовать определенный аллерген, значение которого в этиологии БА у данного пациента клинически обосновано. Аллерген вводится в нарастающих дозах. Принцип лечения основан на выработке иммунологической толерантности. Побочные эффекты: местные и общие реакции на введения аллергена: образование местной реакции в виде волдыря, болезненной припухлости, системные анафилактические реакции, тяжелые обострения БА.

**▮ Лекарственные средства для неотложной помощи** (для облегчения симптомов) принимают по потребности; они действуют быстро, устраняя бронхоспазм и купируя симптомы.

Основные группы препаратов:

- ❖ бета2-агонисты быстродействующие (БДБА);
- ❖ антихолинергические препараты (КДАМР) короткодействующие;
- ❖ теofilлин короткого действия;
- ❖ комбинированный препарат симбикорт, в состав которого входит будесонид и формотерол - бета-агонист длительного действия с быстро развивающимся бронхолитическим эффектом.

## СВОЙСТВА и ДОЗЫ ОСНОВНЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ БЕТА 2-АГОНИСТОВ

Препарат	Раз. доза, МКГ	Раз. доза (Небул.), МГ	Начало, мин	Длительность действия, час.
Сальбута-мол (вентолин)	100	2,5-5,0	3-5	4-6
Фенотерол (беротек)	100	1-2	3-5	4-6
Сальметерол	25(ДАИ )	-	15-30	>12
Формотерол	ПИ: 4,5; 12; 9	-	3	>12

Индакатерол,

## Свойства основных ингаляционных АХП

Препарат	Раз. доза, мкг	Раз. доза (небулайзер) мг (мл)	Начало действия, мин	Продол. Действ., час.
Ипратропия бромид (Атровент)	20	0,25-0,5 (1-2 мл)	5-30	4-8
Фенотерол+ипратропия бромид (Беродуал)	50/20	1,0/0,5 (2 мл)	5-15	6-8
Тиотропия бромид (Спирива)	18	-	30-60	>24

## **Новые препараты**

**СПИОЛТО Респимат: тиотропий+олодатерол**

**ХОБЛ: АНОРО ЭЛЛИПТА:х 1 раз в сутки вилантерол + умеклидиния бромид: 22/55 мкг; 22+113 мкг/доза.**

**ХОБЛ: РЕЛВАР ЭЛЛИПТАХ1 раз в сутки: вилантерол трифенатат+ флутиказон фуروات :22+92 мкг/доза, 22+184 мкг/доза.**

**МОНТЕЛАР (монтелукаст):аспириновая, холодовая, АФУ, БА+ АР.**

Пульмонология №3 2016.

**Новые ингаляционные устройства для терапии ХОБЛ: бризхалер (капсульный ингалятор порошковый, гликопироний. индакатерол), эллипта (многодозовый порошковый инг.), дженуэйр (многодозный порошковый),**



# **Лечение стабильной астмы**

## КОНТРОЛЬ НАД АСТМОЙ ПРЕДПОЛАГАЕТ:

отсутствие симптомов астмы;

отсутствие необходимости в экстренных визитах к врачу;

отсутствие потребности в дополнительных приемах В-2 агонистов;

суточные колебаниях ПСВ менее 10-15%, недельные – менее 14-18%

нормальные(лучшие для больного) показатели ПСВ.

Объем лечения, необходимый для контроля над астмой, будет определять соответствующую степень тяжести астмы.



## Ступени терапии, направленные на достижение контроля

В терапии БА рекомендуется ступенчатый подход. Объем лечения, необходимый для контроля над астмой, будет определять соответствующую степень тяжести астмы.

В зависимости от текущего контроля над БА каждому пациенту назначается лечение, соответствующее одной из **пяти «ступеней терапии»**; в процессе лечения проводится оценка и коррекция терапии на основе изменений уровня контроля над БА.

- Если текущая терапия не обеспечивает контроля над БА, необходимо увеличивать объём терапии (переходить на более высокую ступень) до достижения контроля.
- В случае достижения частичного контроля над БА следует рассмотреть возможность увеличения объема терапии с учетом наличия более эффективных подходов к лечению, их безопасности, стоимости и удовлетворенности пациента достигнутым уровнем контроля.
- При сохранении контроля над БА в течение 3 месяцев и более возможно уменьшение объема поддерживающей терапии с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля.

Таблица 5. Схема ступенчатой медикаментозной терапии в зависимости от тяжести БА\*

Группы препаратов	Ступени терапии				
	1	2	3	4	5
Предпочтительные средства контроля	Нет	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС/ДДБА	Средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА	Направить к специалисту**
Прочие средства контроля	Низкие дозы ИГКС	АЛТР, низкие дозы теофиллина	Средние/высокие дозы ИГКС, низкие дозы ИГКС+АЛТР, теофиллин или тиотропий Респимат	Добавить тиотропий Респимат***, высокие дозы ИГКС+АЛТР или теофиллин	Добавить тиотропий Респимат***
Средства для облегчения симптомов	Сальбутамол или ипратропий/фенотерол по потребности		Сальбутамол или ипратропий/фенотерол по потребности ИГКС/формотерол**** по потребности		

Примечание. ИГКС – беклометазон, будесонид, мометазон, флутиказон; ИГКС/ДДБА – фиксированные комбинации ИГКС и ДДБА

(будесонид/формотерол, флутиказон/салметерол), АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

\*В таблице перечислены препараты, включенные в список ЖНВЛП/ДЛО.

\*\*Пациентов, не достигающих контроля на ступени 4 или 5, необходимо направлять к специалисту (пульмонологу или аллергологу) для уточнения диагноза и решения вопроса о возможном назначении фенотип-специфической терапии (моноклональные антитела против иммуноглобулина Е) или терапии с высоким риском нежелательных эффектов (системные ГКС). До направления к специалисту терапевт/врач общей практики может назначить таким пациентам не специфичное в отношении фенотипов лечение – тиотропий Респимат (раствор для ингаляций 2,5 мкг по 2 дозы 1 раз в день).


\*\*\*Тиотропий, раствор для ингаляций (Спирива Респимат), показан для назначения в качестве дополнительной поддерживающей терапии у больных БА, получающих ИГКС или ИГКС/ДДБА в следующих ситуациях (А.Г.Чучалин и соавт. от лица Российского респираторного общества [4]):

1) у пациентов с тяжелой БА, у которых не достигается полный контроль заболевания при терапии ступеней 4–5 (ИГКС+ДДБА, в том числе в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия ИГКС в высоких дозах). О недостаточном контроле свидетельствует наличие хотя бы 1 признака: сохраняющиеся симптомы, частые (2 и более в год) и/или тяжелые обострения БА (хотя бы 1 обострение в течение года, потребовавшее назначения системных ГКС или госпитализации), фиксированная бронхиальная обструкция (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ<70%);

2) при сочетании БА и ХОБЛ;

3) в качестве альтернативы ДДБА у пациентов, получающих ИГКС, когда имеются противопоказания к назначению или нежелательные эффекты ДДБА.

\*\*\*\*Фиксированная комбинация будесонида или беклометазона с формотеролом в одном ингаляторе применяется для облегчения симптомов



**Ступень 1:** легкая  
интермиттирующая БА

## **$\beta$ 2-агонист короткого действия по потребности**

Комбинация  $\beta$ 2-агониста короткого действия и ипратропия бромида

- ингаляционные  $\beta$ 2-агонисты короткого действия применяются в качестве неотложной облегчающей терапии у всех пациентов с симптомами астмы на всех ступенях терапии.

У больных с высокой частотой использования ингаляционных короткодействующих  $\beta$ 2 -агонистов необходимо провести коррекцию тактики лечения астмы.

**Антилейкотриеновые препараты или кромоны** рекомендуются как предотвращающие обострение при бронхиальной астме в сочетании с аллергическим ринитом, при вирусиндуцированной бронхиальной астме, астме физического усилия.

# Стартовая поддерживающая терапия

Выберите вариант: **Низкие дозы ИГКС<sup>1</sup>**

Антилейкотриеновый препарат,  
кромоны

## Ингаляционные стероиды

- рекомендуются как превентивные препараты для взрослых и детей для достижения целей лечения;
- начальная доза ингаляционных стероидов выбирается согласно тяжести заболевания;
- у взрослых стартовая доза, как правило, эквивалентна дозе беклометазона дипропионата (БДП) 400 мкг в день,
- ингаляционные стероиды первоначально назначаются два раза в день, за исключением некоторых современных стероидов, назначаемых однократно в день;
- дозы ингаляционных стероидов титруются до самой низкой дозы, при которой сохраняется эффективный контроль астмы.
- после достижения хорошего контроля ингаляционные стероиды можно применять один раз в день в той же суточной дозе.

Ступень 2:

легкая  
персистирующая  
БА



**Ступень 3 среднетяжелая персистирующая БА** :увеличение объема поддерживающей терапии. Возможные дополнения к терапии при недостаточной эффективности лечения на 2 ступени:

- **первым выбором дополнения к терапии ингаляционными стероидами у взрослых является добавление ингаляционных длительно действующих  $\beta$ 2- агонистов при дозе 400 мкг БДП или эквивалента в сутки**

Выберите вариант:

- ✓ **Низкие дозы ИГКС +  $\beta$ 2-агонист длительного действия**
- ✓ **Средние или высокие дозы ИГКС**
- ✓ **Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат**
- ✓ **Низкие дозы ИГКС + теофиллин**

**Увеличение объёма поддерживающей терапии**

## Ступень 3:

- если контроль астмы остается субоптимальным после добавления ингаляционных длительно действующих  $\beta_2$  агонистов, то доза ингаляционных стероидов в эквиваленте БДП должна быть увеличена до 800 мкг/сут у взрослых У взрослых и подростков с недостаточным контролем астмы на низких дозах ИГКС добавление ДДБА более эффективно, чем увеличение дозы ИГКС,.
- Ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации, гарантируют применение ДДБА только вместе с ИГКС и могут улучшать комплаентность.
- При уменьшении объема терапии, включающей комбинацию ИГКС/ДДБА, вероятность сохранения контроля выше при уменьшении дозы ИГКС в составе комбинации и отмене ДДБА после перехода на низкие дозы ИГКС.

## Ступень 4 (тяжелая БА)

если контроль остается недостаточным на дозе 800 мкг БДП день ингаляционных стероидов в комбинации с длительно действующим  $\beta$ 2-агонистом (ДДБА), рассматриваются следующие варианты :

- повышение дозы ингаляционных стероидов до максимальных + ДДБА;
- добавление антилейкотриеновых препаратов;
- добавление теофиллина замедленного высвобождения;
- высокие дозы ингаляционных стероидов могут применяться с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) со спейсером или через небулайзер.

**2 или более препарата для поддерживающей терапии**





---

## Ступень 5: (крайне тяжелая БА)

---

- ✓ максимальная доза ИГКС до 1000 мкг в эквиваленте БДП;
  - ✓ минимально возможная доза пероральных стероидов;
  - ✓ анти-IgE-терапия(омализумаб), МАТ к ИЛ5-меполизумаб
-

---

## Пациенты на пероральных стероидах, которые ранее не получали ингаляционной терапии

---

- У взрослых рекомендуется метод элиминации или уменьшения дозы стероидных таблеток на ингаляционных стероидах в дозах до 2000 мкг/сутки, если потребуется. У детей в возрасте от 5 до 12 лет необходима очень осторожная тактика при превышении дозы ингаляционных стероидов 800 мкг/сутки.
  - Возможно пробное лечение с пролонгированными  $\beta$ 2-агонистами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и теофиллинами в течение примерно шести недель. Они должны быть отменены, если нет уменьшения дозы стероидов, улучшения симптомов или функции легких.
-

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ БА В МЕЖПРИСТУПНЫЙ ПЕРИОД.**

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
<b>Обучение пациентов. Контроль окружающей среды</b>				
<b>β2 АБД по потребности</b>				
<b>Варианты препаратов. контролирующие течение заболевания</b>	<b>Выбрать один:</b>	<b>Выбрать один:</b>	<b>Добавить один или более</b>	<b>Добавить один или оба</b>
	<b>Низкие дозы ИГКС</b>	<b>Низкие дозы ИГКС+β2АДД</b>	<b>Средние и выс. дозы ИГКС +β2АДД</b>	<b>Минимал. возможн. доза СГКС</b>
	<b>АЛТП</b>	<b>Ср. и выс. дозы ИГКС</b>	<b>АЛТП</b>	<b>Антитела к IgE</b>
		<b>Низ. д. ГКС+ АЛТП</b>	<b>ТФЗВ</b>	
		<b>Низкие дозы ИГКС +ТФЗВ.</b>		




# Лечение обострений БА

## *В течении БА выделяется периоды:*

- обострения
- нестойкой ремиссии
- стойкой ремиссии (при отсутствии обострений свыше 2 лет).

**Обострения БА (приступы БА или острая БА) – это** эпизоды нарастающей одышки, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, или какой-либо комбинации перечисленных симптомов характерно снижение ПСВ или ОФВ1. Задача клинического обследования заключается в оценке тяжести обострения для определения необходимого объема терапии.



*Легкое обострение* характеризуют симптомы: одышка при ходьбе, речь предложениями, больной может лежать, возбужден. Частота дыхания до 30 в мин., вспомогательная мускулатура не участвует в акте дыхания, при аускультации необильные свистящие хрипы, ЧСС менее 100 уд в мин., ПСВ после первого введения бронхолитика  $>80\%$  от должного,  $SAO_2 > 95\%$ .

## Лечение легкого обострения БА

**Начальная терапия:** Амбулаторно: БАБД от 2 до 4 доз. каждые 20 мин. в течение первого часа (спейсер, небулайзер)

**Хороший ответ:**

ПСВ > 80%, эффект сохраняется в теч. 4 час.:

Продолжить прием 2-4 дозы каждые 3-4- часа в теч. 24-48 час.

**Неполный ответ:**

ПСВ 60-80% в теч. 1-2 час: Продолжить прием 2-4 дозы каждые 3-4 часа в теч. 24-48 ч.+ ГКС внутрь (30-60 мг преднизолона/сут), или ИГКС (будесонид 0,5 мг/мл ч\з небулайзер)

**Плохой ответ:**

ПСВ < 60% в теч 1 ч.: Продолжить прием 2-4 дозы каждые 3-4- часа в теч. 24-48 час.+ ГКС внутрь (30-60 мг преднизолона/сут), или ГКС (будесонид 0,5 мг/мл ч\з небулайзер)

**При отсутствии эффекта в теч. 1 суток- госпитализация**



## Умеренное обострение

- Развивающиеся симптомы
- ПСВ  $\geq 50-75\%$  от лучшего или расчетного результата
- Нет признаков тяжелого обострения астмы

## Тяжелое обострение

Наличие одного из следующих признаков:

- ПСВ 33-50% от лучшего или расчетного результата
- Частота дыхания (ЧДД)  $\geq 25$ /мин
- Частота пульса  $\geq 110$ / мин
- Невозможность закончить предложение на одном дыхании


## Лечение среднетяжелого обострения БА амбулаторно

Начальная терапия:  $\beta_2$  АБД от 2 до 4 доз. каждые 20 мин. в течение первого часа (спейсер, небулайзер: сальбутамол 2,5 мг, фенотерол 1 мг, ипратропия бромид 0,5 мг) + ГКС внутрь 30-60 мг преднизолона/сут, или ИГКС – будесонид 0,5 мг/мл ч\з небулайзер.

Хороший ответ: ПСВ > 70%, эффект сохраняется в теч 4 час. Продолжить прием 2-4 дозы каждые 3-4 часа в теч. 24-48 час. + КС внутрь 30-60 мг преднизолона/сут, или ИГКС – будесонид 0,5 мг/мл ч\з небулайзер

Неполный ответ: ПСВ 50-70% в течение 1-2 час, сохраняются симптомы  
Продолжить прием  $\beta_2$  АБД + ГКС или будесонид 0,5 мг ч\з небулайзер  
Срочная госпитализация

Плохой ответ: ПСВ 50-30% в теч 1 ч.:  $P_{aO_2} < 60$  мм.рт.ст., выраженные симптомы астмы  
Срочная госпитализация



## Лечение среднетяжелого обострения в стационаре

Ингаляции ч/з небулайзер: сальбутамол 2,5 мг, фенотерол 1 мг.+ ипратропия бромид 0,5-1 мг, беродуал 2-4 мл.

ИГКС - будесонид 0,5 мг/ мл ч\з небулайзер.

Оксигенотерапия. При угрожающем состоянии перевод на ИВЛ

## Лечение тяжелого обострения

### № 41. ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОГО ОБОСТРЕНИЯ БА

#### Оценка симптомов

Выраженная одышка, речь-словами, возбуждение, положение-сидя, наклоняясь вперед. ЧД >30 / мин, ЧСС >120 уд/ мин, участие вспомогательной мускулатуры, ПСВ < 60% от долж. или лучших величин, SaO<sub>2</sub><90%, PaO<sub>2</sub>< 60%, PaCO<sub>2</sub>>45%

Начальная терапия: Оксигенотерапия. Непрерывно - БАБД в теч. часа + АХНП. Системные ГКС. сульфат магния в/в

Хороший ответ в пределах 1-2 час: ПСВ> 70%, физикальное обследование-норма.  
Терапия: ГКС внутрь + комбинированная ингаляционная терапия

Неполный ответ в пределах 1-2 час:: ПСВ<60%, SaO<sub>2</sub> < 90%, сохраняются симптомы.  
Терапия: оксигенотерапия.  
Непрерывно -БАБД+ АХНП  
Системные ГКС, сульфат магния в/в.  
Мониторинг ПСВ, SaO<sub>2</sub>

Неудовлетворительный ответ в пределах 1-2 час:  
Наличие ф-ров риска угрозы жизни Сонливость, спут. сознания, ПСВ<40%, PaO<sub>2</sub><60 мм.рт.ст., PaCO<sub>2</sub>>45% ,м.рт.ст,  
Терапия: непрерывно - β<sub>2</sub>АДД+ АХНП. ГКС в/в, Теофиллин в/в, ИВЛ

Лечение пациентки А по тяжести состояния. проводится в условиях стационара. Объем лечебных мероприятий на начальном этапе должен соответствовать стандарту лечения тяжелого обострения БА:

– кислородотерапия (1–2 л/мин или 24–28 %-ная смесь под контролем газового состава крови каждые 30–45 минут) с помощью назальных канюлей для поддержания Sat O<sub>2</sub> >90 %;

– ингаляции БДБА в непрерывном режиме в течение 1 ч: сальбутамол через небулайзер 2,5–5 мг в сочетании с беродуалом 2 мл с физраствором каждые 30 мин в течение 1 ч. При улучшении ПСВ (>60 % от должных величин) и поддержании параметра более 1 ч назначается интермиттирующее ведение препарата 1 раз в 4–6 ч в течение 24–48 ч, далее – по потребности;

– тяжелое обострение БА, ПСВ <60 % от должного значения являются показанием для системных ГКС: преднизолон 0,5–1,0 мг/кг в сутки в 1–2 приема или метилпреднизолон 60–80 мг/сут в виде однократного приема;

– при улучшении показателей ПСВ при восстановлении бронхиальной проходимости показано применение ИГКС в высоких дозах (бедесонид);

– после купирования острых симптомов (ПСВ более 60 %) через 2–3 дня назначают ИГКС в сочетании с ДДБА в суточной дозе в 2 раза больше исходной при контролируемом течении с добавлением ДДБА сроком до 12 нед стабильного состояния;

– при отсутствии улучшения (ПСВ <60 %, физикальные симптомы выражены) необходимо продолжить принимать системные ГКС (преднизолон 90 мг в/в через каждые 4–6 ч или метилпреднизолон 40–125 мг), проводить ингаляции бронхолитиков: сальбутамол 5 мг, беродуал 500 мкг (2 мл) через 1 час в течение 2–3 часов, далее с интервалом через 4–6 ч. Если нет ответа (Sat O<sub>2</sub> менее 90 %, ПСВ менее 70 %, но более 50 %), продолжить терапию, дополнительно – эуфиллин 120–240 мг в/в через 6 ч под контролем ЭКГ.

• если через 6–12 ч от начала лечения нет положительной реакции, показан перевод больной в ОРИТ.

При улучшении состояния больной (ПСВ >60, сохранение эффекта от пероральной и ингаляционной терапии) возможно лечение в домашних условиях с отменой системных ГКС, продолжением приема ИГКС в сочетании с ДДБА-терапией, направленной на достижение контроля (например, симбикорта в режиме единого ингалятора).

Ведение больной должно включать обучение правильному приему препаратов, мониторингованию ПСВ. С учетом частых эпизодов респираторных инфекций, провоцирующих обострения БА, показаны лечение пневмококковой вакциной и сезонная вакцинация против гриппа.

## Угроза жизни

Наличие у пациентов с тяжелым обострением астмы одного из следующих признаков:

- $ПСВ \leq 33\%$  от лучшего или расчетного результата
- $SpO_2 \leq 92\%$
- $PaO_2 \leq 8$  kPa (60 мм.рт.ст) при нормальном показателе  $PaCO_2$  (4.6-6.0 kPa- 34.5 -45 мм.рт.ст)
- Отсутствие дыхательных шумов («немое легкое»)
- Слабое дыхательное усилие
- Аритмия
- Истощение сил, угнетение сознания

## Околофатальное обострение (угроза остановки дыхания)

Наличие одного из следующих признаков:

- ПСВ 33-50% от лучшего или расчетного результата
- Частота дыхания (ЧДД)  $\geq$  25/мин
- Частота пульса  $\geq$  110/ мин
- Невозможность закончить предложение на одном дыхании

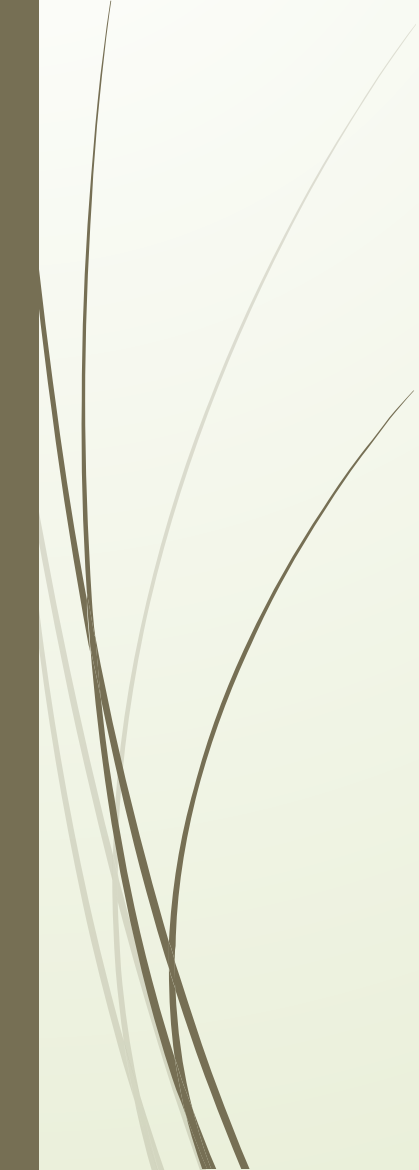
Повышенный уровень  $P_aCO_2$  и/ или необходимость искусственной вентиляции легких с повышенным давлением вдыхаемого воздуха



## ПЕРЕВОД В РЕАНИМАЦИЮ (ОТДЕЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ)

Переводите любого пациента со следующими признаками:

- Требуется искусственная вентиляция легких;
- При острой тяжелой и угрожающей жизни формах астмы отсутствует реакция на проводимую терапию, что проявляется в виде:
  - ухудшения показателя пиковой скорости выдоха;
  - сохраняющейся или нарастающей гипоксии;
  - гиперкапнии (повышенном содержании двуокси углерода в крови);
  - анализ крови на газы и pH (ABG) показывает уменьшение или увеличение pH
  - признаков утомления дыхания , недостаточного (слабого) дыхания;
  - вялости, дезориентации, помутнении сознания;
  - остановки дыхания



## **Профилактические мероприятия и прогноз для больной А.**

После купирования обострения БА больная нуждается в назначении терапии, контролирующей течение заболевания. Лечение целесообразно проводить в объеме 3-й ступени: средние дозы ИГКС в сочетании с ДДБА (симбикорт) в режиме единого ингалятора. При отсутствии достаточного эффекта можно добавить антилейкотриеновый препарат. Пересмотр терапии целесообразно провести через 2-3 мес от начала лечения. В случае достижения контроля над БА объем терапии будет уменьшен – снижение дозы ИГКС на 25 %. В случае недостаточной эффективности лечения – увеличение объема терапии (4-я ступень).



## **Ключевые положения**

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей.

Диагноз БА можно предположить на основании таких симптомов, как эпизоды одышки, свистящие хрипы, кашель и заложенность в грудной клетке. Симптомы возникают при наличии факторов риска при контакте с аллергенами, неспецифическими ирритантами, при физической нагрузке.

Лекарственные препараты для лечения БА подразделяются на препараты, контролирующие течение заболевания (поддерживающая терапия), и препараты неотложной помощи (для облегчения симптомов).

Целью лечения БА является достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием.

Медикаментозное лечение больных с подтвержденной БА является высокоэффективным методом контроля симптомов и улучшения качества жизни. Однако необходимо при любой возможности принимать меры для предотвращения развития БА, симптомов БА или обострения БА путем уменьшения или устранения воздействия факторов риска.

## Контрольные вопросы

1. Дайте характеристику воспалительного процесса дыхательных путей при БА. Чем он отличается от воспалительного процесса при хронической обструктивной болезни легких? Поясните свой ответ.
2. Каков патогенез основных респираторных синдромов при БА? Какое практическое значение имеет знание патогенеза основных респираторных синдромов?
3. Дайте определение понятию контроля над БА. В чем состоит значимость выделения данного состояния?
4. Назовите ступени терапии, направленной на достижение контроля над БА.
5. Изложите лечебную тактику при обострении БА с учетом тяжести процесса.



# Что такое астма? Современный взгляд





# Астма – воспалительный процесс





