БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Определение. Хроническое рецидивирующее воспаление бронхов, сопровождаемое изменением их чувствительности и реактивности, проявляющееся приступами экспираторного удушья, астматическим статусом или дыхательным дискомфортом (приступы кашля, экспираторной одышки, дистантных сухих хрипов).

!Характерные признаки:

- семейный анамнез (генетическая предрасположенность),
- внелегочные признаки аллергии,
- эозинофилия в крови и мокроте.

Распространенность – 7% в СПб.

Существует международные рекомендации по ведению пациентов с БА - *GINA (global strategy for asthma management and prevention)*, принятые с 1993 года и ежегодно обновляемые

Этиология:

1.Эндогенные факторы:

-генетическая предрасположенность (более 50 генов, ответственных за гиперреактивность и воспаление бронхов, HLA A2, B16, B35)

-дефекты иммунной системы (снижение Т-супрессоров, CD4, повышение IgE, дефекты системы тучных клеток)

-выработка провоспалительных цитокинов Il 3, 4, 5, 9, 12

-дефекты вегетативной регуляции

-дефекты эндокринной системы (глюкокортикоиды, эстрогены, гормоны щитовидной железы)

2.Экзогенные факторы:

-бытовые аллергены (домашняя пыль, библиотечная пыль, бытовая химия, косметика, бижутерия)

-домашние клещи, тараканы, кошки, собаки, грызуны

-производственные аллергены (латекс, летучие органические соединения, дым, органическая и неорганическая пыль)

-инфекционные (вирусы, бактерии, глисты, лямблии, грибы - плесень, аспергиллы)

-лекарственные (НПВС, а/б, ингибиторы АПФ и др.)

-пищевые (консерванты, содержащиеся в чипсах, креветках, сухофруктах, сульфиты, тартазин)

-пыльцевые (ольха, полынь, тимофеевка, лебеда, амброзия, береза, тополь)

Патогенез: В основе – неинфекционное генерализованное воспаление в стенке бронхов.

- *Иммунные механизмы воспаления*:

I тип – реагиновый (атопический)

Аг (аллерген) ---≥ повышение активности Th -- выработка провоспалительных Il 4,5,9,13,16 --- активация В-лимфоцитов -- синтез IgE --- дегрануляция тучных клеток, базофилов, эозинофилов --- гистамин, серотонин, кинины, лейкотриены --- повышение проницаемости, отек, гиперсекреция густой слизи, спазм.
III тип – иммуно-комплексный (при пищевой, лекарственной аллергии) – иммунные комплексы Аг-IgM, G-комплемент --- тучная клетка, базофилы...
IV тип – цитотоксический (ГЗТ) – через 1-2 суток после контакта с аллергеном повреждающее действие оказывают сенсибилизированные лимфоциты.

В патогенезе иммунного воспаления 3 стадии: иммунологическая, патохимическая, патофизиологическая.

- *Неиммунные механизмы* – неспецифическая активация тучных клеток под воздействием физических, механических, химических, инфекционных агентов, дисгормональных, нервно-психических, вегетативных нарушений.

Клинические признаки:
1).Приступы удушья или дыхательного дискомфорта, имеющие четкое начало и конец, ночью и рано утром, на запахи, холодный воздух, ФН, часто сопровождаемые непродуктивным кашлем и другими аллергическими проявлениями.
-Приступный вариант течения (характерные приступы удушья)
-Бесприступный (кашлевой) вариант (непродуктивный кашель по ночам, при ФН, ОРВИ, контакте с холодным воздухом, резкими запахами, устойчивый к β2-агонистам. Скудные физикальные данные. Подтверждается провокационным тестом с метахолином.
2).Физикальные и инструментальные признаки обратимой бронхиальной обструкции: признаки эмфиземы, ослабленное везикулярное дыхание, сухие свистящие хрипы, усиливающиеся на выдохе.
3).Внелегочные проявления (аллергический ринит, крапивница, отек Квинке, атопический дерматит)
Методы диагностики:
1.Клинический анализ крови (эозинофилия)
2.Анализ мокроты (эозинофилия, спирали Куршмана - спиралеобразные слепки мелких бронхов, содержащиеся в густой вязкой мокроте, выделяющейся при кашле, кристаллы Шарко-Лейдена - продукт кристаллизации белков распадающихся эозинофилов, в частности, фермента лизофосфолипазы.
3.Иммунологический анализ крови (IgE более 100 МЕ/мл, ЦИК более 75)
4.Кожные аллергологические пробы
5.Провокационные тесты (ингаляционный, интраназальный, коньюктивальный) – снижение ОФВ1 на 20%

6.Рентгенограмма грудной клетки
7.Спирометрия: ОФВ1/ФЖЕЛ (тест Тиффно или Хенча) более 70% (норма), но снижен ОФВ1 менее 80% - нарушение бронхиальной проходимости. При этом после пробы с бронхолитиками – показатели улучшаются на 12-25%.
8.Пик-флуометрия – оценка пиковой скорости выдоха и ее вариабельности (ПСВ вечером – ПСВ утром/(ПСВ вечером + ПСВ утром)х0,5) – в норме менее 20%.
9.Опросник ACQ-5 для оценки степени контролирования БА.
10.Брохография (для диф.диагностики) – эндобронхит.

Дифференциально-диагностичекий ряд:

-ХОБЛ
-Бронхоэктатическая болезнь
-Трахеобронхиальная дискинезия
-Констриктивный бронхиолит
-Муковисцидоз
-Острые инфекционно-воспалительные заболевания (парагрипп, микоплазма)
-Заболевания сердечно-сосудистой системы (митральный стеноз, сердечная астма, ТЭЛА)
-Аутоиммунные заболевания (синдром Чардж—Стросс, СКВ, узелковый периартериит)
-Обтурационные (опухоль бронха, сдавление ЛУ, инородное тело)
-Токсические (ФОС, инсектециды)
-Эндокринные (карциноидный синдром, болезнь Аддисона)
-Неврогенные (истерия, энцефалит)

-При высокой эозинофилии – дифференциальный диагноз: васкулит Чардж-Стросс, паразитоз, грибковая инфекция.
-У детей наличие свистящих хрипов требует исключения инородных тел бронхов, муковисцидоза, синдрома Зиверта-Картагенера, пороков развития легких и сердца. У пожилых – левожелудочковой недостаточности, сердечной астмы.
- Кашлевая БА – дифференциальный диагноз: ГЭРБ, прием ингибиторов АПФ

Классификация

I. *По периоду развития* (по Адо и Булатову (1969) и Г.Б. Федосееву (1982): биологические дефекты, клинически выраженная БА, астматический статус.
II. *По патогенетическому механизму:*
1.Аллергическая (атопическая)
2.Неаллергическая:
-инфекционно-зависимая
-аутоиммунная,
-гормонозависимая,
-дизовариальная,

-адренергический (склонность к развитию астматического статуса, парадоксальную реакцию на симпатомиметки),

-холинергический дисбаланс (с большим количеством мокроты, выраженная ваготония),

-нервно-психическая,

-аспириновая («аспириновая триада»: непереносимость НПВС, приступы удушья, полипоз носа),

-холодовая,

-физического усилия

3.Смешанная

III. *По тяжести:* легкое, среднетяжелое, тяжелое течение

IV. *По характеру течения (уровню контролирования (GINA 2017)):*

- КОНТРОЛИРУЕМАЯ (интерметтирующее или легкое эпизодическое течение):

- приступы реже 2 раз в неделю,
- отсутствует ночная симптоматика (реже 1 раза в месяц),
- нет ограничения активности,
- нет обострений,
- нормальные показатели ОФВ1 и ПСВ (более 80%), вариабельность ПСВ менее 20%.

!Контролируемое течение БА устанавливается, если присутствуют все перечисленные признаки.

- ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМАЯ (легкое персистирующее течение):

- приступы чаще 2 раз в неделю,
- ночные симптомы 1-2 раза в месяц,
- есть ограничения активности,
- обострения более 1 за последний год,
- ОФВ1 и ПСВ менее 80% от должного показателя, вариабельность ПСВ 20-30%.

!Частично контролируемое течение устанавливается, если присутствует хотя бы один из перечисленных признаков.

- НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ (среднетяжелое или тяжелое персистирующее течение):

- ежедневные симптомы,
- частые ночные симптомы,
- есть ограничения активности,
- обострения
- снижение ОФВ1 и ПСВ 60-80% (при среднетяжелом течении), менее 60% (при тяжелом течении), вариабельность ПСВ более 30%, появление «утреннего провала» - утренний показатель ниже вечернего более чем на 20%.

!Неконтролируемое течение устанавливается, если присутствуют 3 и более признаков частично контролируемой БА.

GINA 2006: уровни контроля над БА

Характеристики	Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Не-контролируемая БА
Дневные симптомы	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	Наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели и/или…
Ограничение активности	Нет	Есть – любой выраженности	
Ночные симптомы/ пробуждения из-за БА	Нет	Есть	
Потребность в препаратах «скорой помощи»	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или $ОФВ_1$)	Норма	<80% от должного или лучшего показателя	
Обострения	Нет	≥ 1 за последний	…любая неделя

V. *По фазе:* обострение, нестабильная ремиссия, стойкая ремиссия.
Признаки стойкой ремиссии – отсутствие обострений в течение 2 лет

VI. *Осложнения:*
Легочные – ателектаз, пневмоторакс, ДН
Внелегочные – ХЛС, СН

Примеры формулировки диагноза.

Бронхиальная астма, аллергическая (пыльцевая, пылевая, эпидермальная) форма, легкое эпизодическое течение, контролируемая, фаза ремиссии.

Бронхиальная астма, неаллергическая форма, гормонозависимая, среднетяжелое течение, частично контролируемая, фаза медикаментозной ремиссии. Хронический полипозный риносинусит.

Бронхиальная астма, смешанная (пылевая, аспириновая) форма, гормонозависимая, тяжелое (некотролируемое) течение, фаза обострения. Осложнение: Астматический статус II стадии от (дата).

Лечение.

Цель – поддержание контроля за течением БА, замедление ремоделирования бронхов.

Тактическая терапия в период обострения

Стратегическая терапия в период ремиссии.

I.Элиминация аллергена (диета, обучение пациентов, санация очагов инфекции, лечение дисбактериоза, гельминтоза)

II.Медикаментозное лечение:

- БРОНХОЛИТИКИ

1. Ингаляционные β2-агонисты

- *короткого действия (*предназначенные для быстрого купирования симптомов обострения): сальбутамол=вентолин, фенотерол=беротек, астмопент); в том числе через спейсер и небулайзер
- *длительного действия (*предупреждающие появление симптомов) формотерол, сальметерол, индакатерол=онбрез, олодатерол)

2. Ингаляционные холинолитики

- *короткого действия:* ипратропия бромид=атровент;
- *длительного действия:* тиотропия бромид=спирива, гликопиррония бромид=сибри

3.Метилксантины

- *короткого действия:* эуфиллин, теофиллин;
- *длительного действия:* теотард, теопэк, теодур, рофлумикаст=даксас

4.Комбинированные бронхолитики:

-короткого действия: беродуал=фенотерод+ипратропия бромид
-длительного действия: спиолто=олодатерол+тиотропия бромид;
ультибро=индакатерол+гликопиррония бромид

- ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Базисная терапия, не купирующая симптомов обострения, но при регулярном применении подавляющая текущий в бронхиальном дереве воспалительный процесс и таким путем ликвидирующая явления гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов:

1. Глюкокортикостероиды (ГКК) - ингаляционно (беклометазон=бекотид, беклоджет; будесонид=пульмикорт, флутиказон=фликсотид, мометазон), парентерально или энтерально (дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон) в индивидуально подобранной дозе и форме.

ГКК рекомендуются всем больным БА, принимающим короткие β-агонисты более 1р/сут., ингаляционно в средней дозе 500-1000 мкг/сут в два приема в течение 3 месяцев, с дальнейшим постепенным снижением дозы. Перорально ГКК назначаются в дозе 20-40 мг/сут. На 7-10 дней с постепенным снижением дозы.

Комбинированные ингаляторы:

Симбикорт=будесонид+формотерол
Фостер=беклометазон+форматерол
Серетид=флутиказон+сальметерол
Форадил-комби=будесонид+форматерол
Зенхейл=мометазон+форматерол

2. Препараты, связывающиеся с мембранами тучных клеток, а также эозинофилов, макрофагов и лимфоцитов, и блокирующие выделение ими медиаторов воспаления (мембраностабилизирующий эффект):

- *кромолины:* ингаляционно 4 р/сут.: интал (динатриевый хромогликат) по0,02; тайлед (натрия недокромил) 0,002;
- *задитен (кетотифен)* 0,001 внутрь 2 р/сут;

3.Антилейкотриеновые препараты (блокируют действие лейкотриенов,

синтезируемых тучными и другими клетками при их активации);

-ингибитор липооксигеназы - зилеутон по 1,6-2,4 г/сут;

-антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст=аколаст по 20-160 мг/сут, монтелукаст=сингулар по 10 мг/сут.);

Применяются при холодовой, астме физического усилия, кашлевой, аспириновой БА

4. Моноклональные Ат к IgE *(*омализумаб=ксолар) – при тяжелой атопической БА

Сравнительные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов с позиций доказательной медицины

Препарат	Низкие дозы Мкг/день	Средние дозы Мкг/день	Высокие дозы Мкг/день
Белкометазона дипропионат (фреон)	<500	500-1000	≥1000
Белкометазона дипропионат (без фреона)-Беклоджет и др.	<250	250-500	>500
Будесонид (турбухалер)	<400	400-800	>800
Флютиказон пропионат (аэрозоль) –Фликсотид и др.	<250	250-500	>500
Флютиказона пропионат (мультидиск) -	<250	250-500	≥500

FitzGerald J, Ernst P, Boulet L, O'Byrne P. Evidence Based Asthma Management.BC Decker Inc. hamilton. London 2001

- ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ:

Отхаркивающие:

- *мукорегуляторы* – амброксол (лазолван), мукалтин – при сухом кашле

-муколитики - ацетилцистеин (АСС), карбоцистеин (флуифорт, флюдитек),эрдостеин (эрдомед), алтей, мать-и-мачеха, термопсис – при густой мокроте

-мукокинетики (улучшают дренаж бронхов) - аскорил, алтей, лазолван, частое горячее питье

Антигистаминные: эреус, кестин– при аллергическом рините, пыльцевой БА, крапивнице.

III.Немедикаментозное лечение:

АСИТ – аллергоспецифическая иммунотерапия – при атопии

ФТЛ, спелеотерапия, баротерапия, иглорефлексотерапия

ЛФК (метод Бутейко, Стрельниковой)

Психотерапия

СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ (GINA 2013)

I. *Контролируемая БА*:
- устранение факторов риска,
- короткие β2-агонисты по требованию,
- в ряде случаев - сингуляр

II. *Частично контролируемая БА*:
- короткие β2-агонисты ежедневно (до 3-4 р/сут.),
- кромолины, интал,
- сингулар
- Ингаляционные ГКК в малых дозах (200-500 мкг/сут.)

III. *Неконтролируемая БА*:
- длительно действующий β2-агонист
- Ингаляционные ГКК в средних дозах,
- при непереносимости β2-агонистов: ксантины + сингулар

IV. *Тяжелая неконтролируемая БА:*
- длительно действующий β2-агонист
- Ингаляционные ГКК в средних и высоких дозах
- сингулар

V. *Крайне тяжелое течение:*
- длительно действующий β2-агонист
- Ингаляционные ГКК в высоких дозах + перорально ГКК (в наименьшей дозе)
- анти-IgE-терапия (ксолар).

Оценка текущего контроля за течением БА – опросники ACQ-5 (Asthma control questionnaire), ACT (Asthma control test)