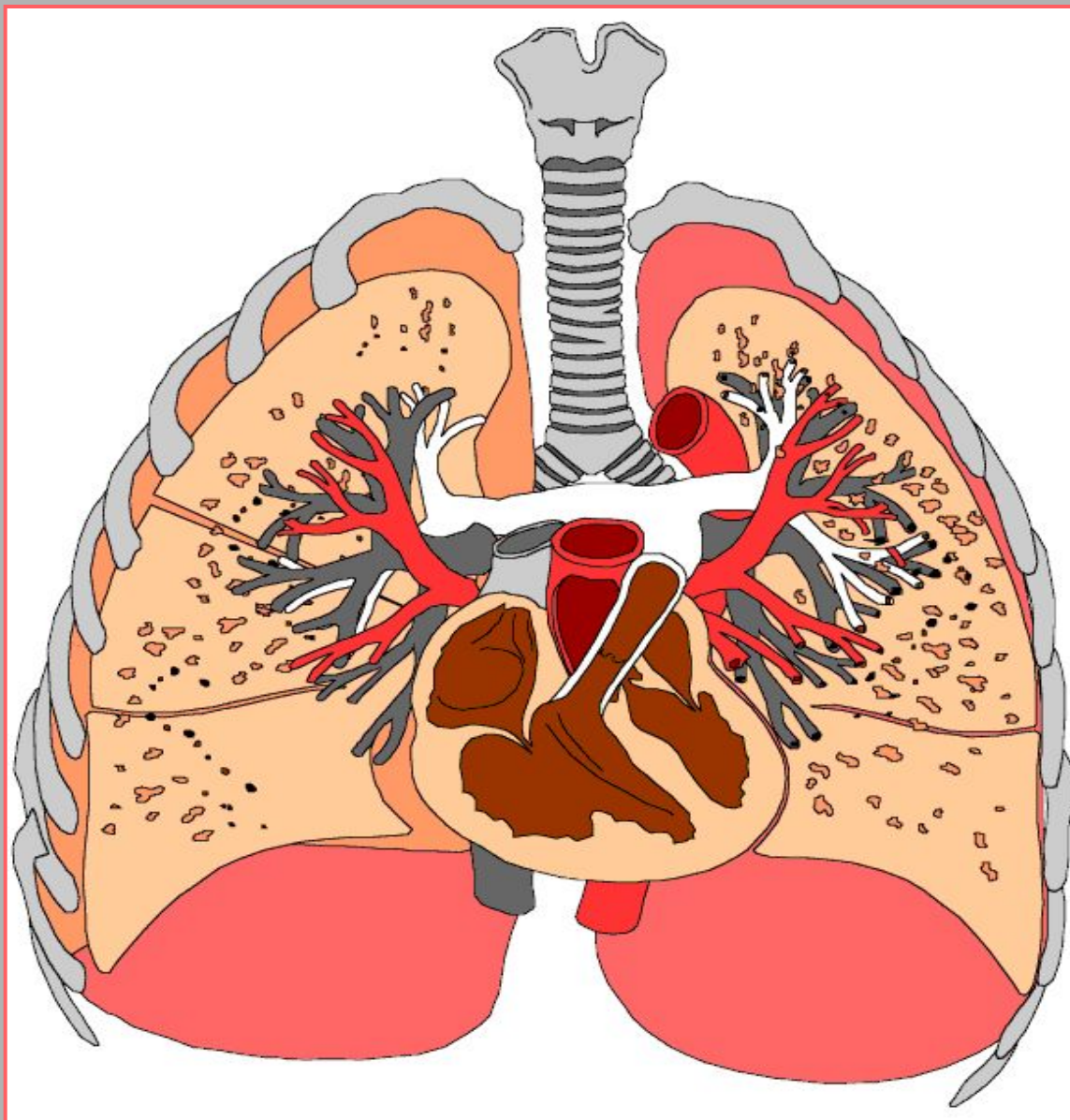


# Бронхиальная астма



# Бронхиальная астма. Определение.

Астма - хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов и их обратимой обструкцией, что клинически проявляется приступами удушья.

В определении БА подчеркивается не механизм - **аллергия**, а результат - **воспаление**. Аллергия не является универсальным механизмом патогенеза БА.

В отличие от хронической обструктивной болезни легких обструкция при БА **обратима**.

# Бронхиальная астма. Этиология.

1. Генетическая предрасположенность к:

**атопии** (т.е. повышенной готовности к выработке IgE-антител в ответ на антигенную стимуляцию) и

**гиперреактивности бронхов** (бронхоконстрикция в ответ на неспецифические стимулы).

2. Врожденные “плохие легкие” - неполноценная система дыхания у новорожденного, которая сформировалась под влиянием неблагоприятных факторов в период беременности (например, курящая мать).

Врожденной предрасположенности недостаточно для развития БА, необходимо воздействие факторов окружающей среды и развитие воспалительного процесса в бронхах.



### 3. Инфекция

4. Наличие неблагоприятных факторов внешней среды: пыльца растений, домовая пыль, клещи, шерсть животных, споры грибов;

вдыхание паров бензина и др. хим. в-в, активное и пассивное курение, экологически вредные примеси в атмосфере -  $SO_2$ ,  $NO_2$ .



5. Пищевая аллергия,

неспецифические факторы (холод, физ. нагрузка, эмоции).

6. Лекарственные в-ва (бетаблокаторы, ингибиторы ФДЭ).

## ПАТОГЕНЕЗ.

Распространено деление БА на два типа:

**экзогенный и эндогенный.**

1. Экзогенная, или аллергическая астма чаще отмечается у детей. Она иммунно опосредована и в ее возникновении важную роль играют атопия и аллергическая реакция 1-го или немедленного типа на экзогенный антиген.

2. Эндогенная астма чаще встречается у взрослых, доказательства значения аллергии в ее патогенезе отсутствуют, предполагается участие нескольких механизмов.

**Гиперреактивность бронхов и персистирующее воспаление возникают при обеих формах.**

# Патогенез аллергической БА. IgE-опосредованная аллергическая реакция.

Аллергия - иммуноопосредованная реакция на чужеродный антиген (аллерген), вызывающая воспаление и органную дисфункцию.

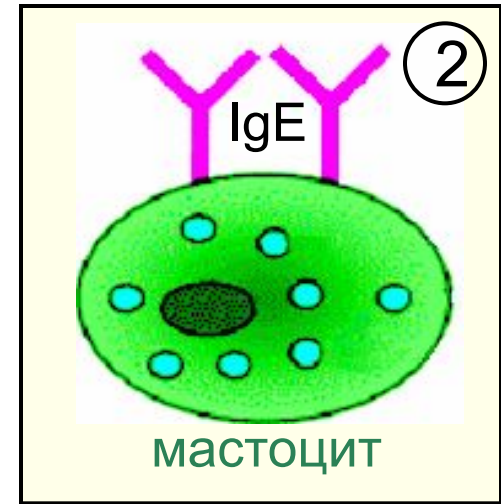
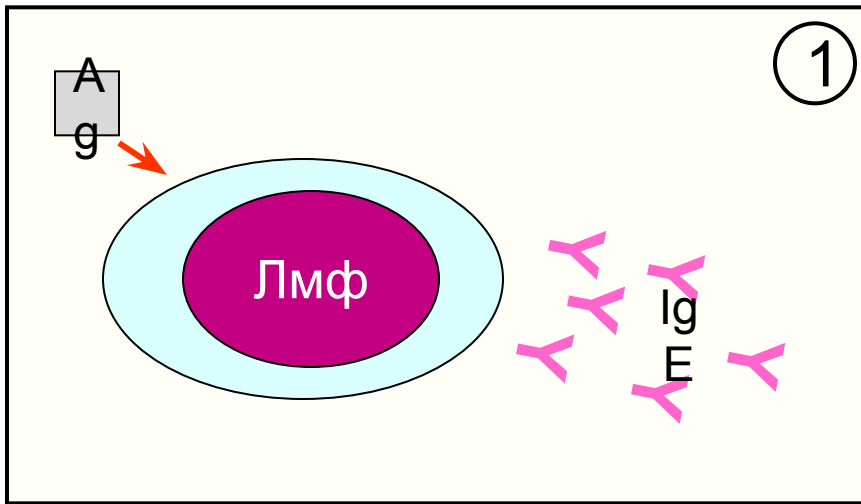
Дыхательные пути и кожа - системы, которые наиболее часто подвергаются действию антигенов внешней среды, и следовательно, аллергическим заболеваниям.

Иммунологические механизмы осуществления аллергии:

- Т-клеточный
- иммунокомплексный
- образование IgE-антител.

Последний механизм имеет наибольшее значение в патогенезе БА и называется аллергией немедленного или 1-го типа.

Под влиянием первичной антигенной стимуляции происходит:



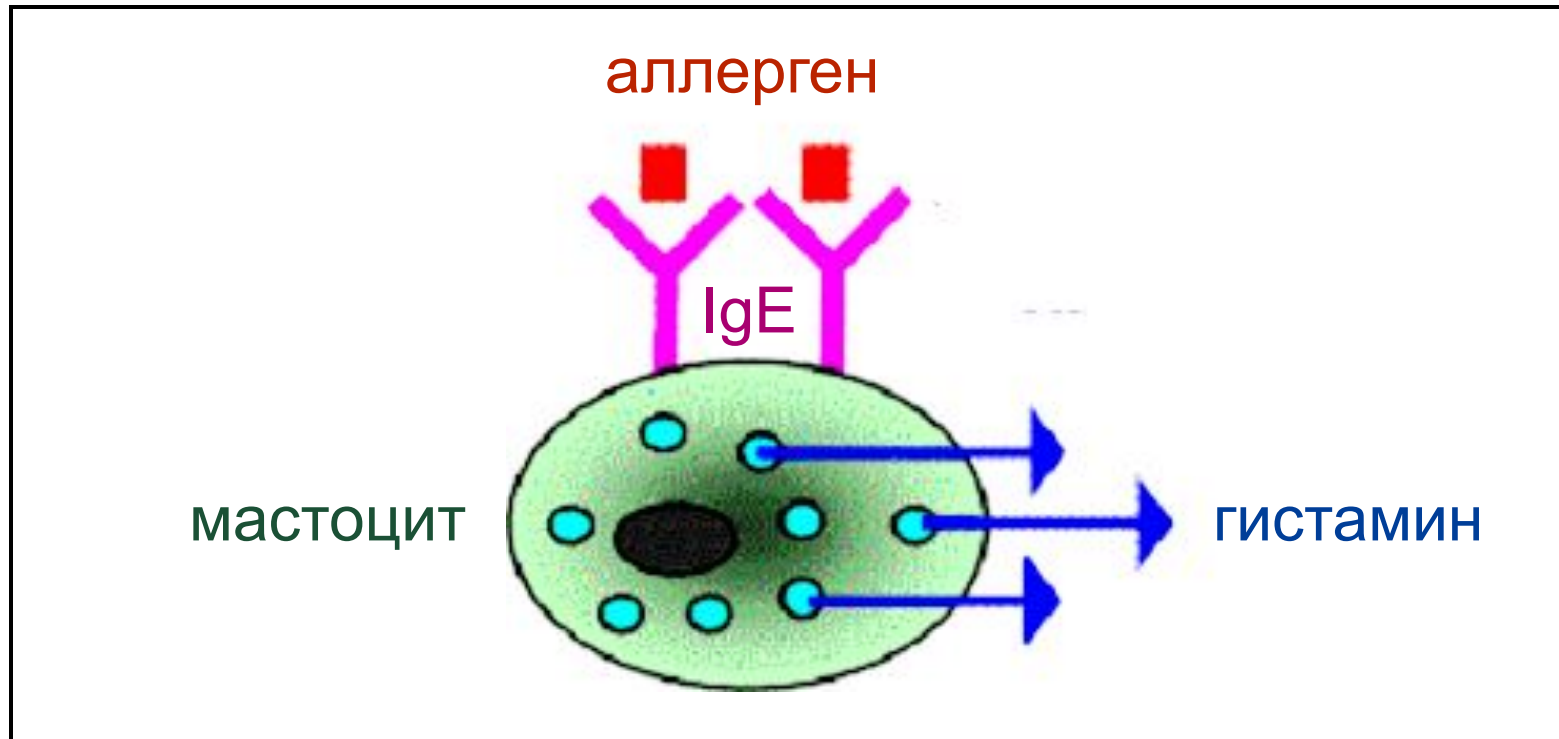
1. Бласттрансформация плазматических клеток и выделение IgE
2. Сенсibilизация тучных клеток - IgE связывается с Fc-рецепторами на поверхности тучных клеток (мастоцитов) и базофилов - кровяных аналогов тучных клеток



# Под влиянием вторичной антигенной стимуляции происходит:

3. Связывание аллергена с молекулами IgE на поверхности тучных клеток), что активизирует фермент клеточной мембраны - фосфолипазу С.

4. Дегрануляция тучных клеток - активизация фосфолипазы С запускает каскад реакций, кульминацией которого является выброс химических медиаторов аллергических реакций.



# Медиаторы аллергических реакций.

## 1. Предсуществующие медиаторы.

Они синтезируются до контакта с аллергеном и их запасы находятся в мастоцитах и базофилах: гистамин, серотонин, гепарин, эозинофильный и нейтрофильный хемотаксические факторы анафилаксии.

2. Вновьобразуемые медиаторы: фактор активации тромбоцитов (ФАТ), медленно реагирующая субстанция анафилаксии, лейкотриены, простагландины и тромбоксаны.

Важнейшим медиатором является **ГИСТАМИН**, реализующий свое действие через  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторы.

Патофизиологическим следствием действия медиаторов на слизистые железы, сосуды и гладкую мускулатуру бронхов являются: бронхоконстрикция, отек слизистой, гиперсекреция слизи, тахикардия, прерывание вдоха и затруднение выдоха.

# Гиперреактивность бронхов

При наличии ГРБ бронхоконстрикция возникает не только и не столько в ответ на антигенную стимуляцию, сколько на неспецифические стимулы: гипоксию, холод, физ.нагрузку, положительные и отрицательные эмоции и даже на воспоминание об этих стимулах.

ГРБ является обязательным звеном патогенеза как аллергической, так и не аллергической БА, что заставляет предполагать наличие других причин ее развития, кроме аллергического воспаления под влиянием медиаторов.

# Неаллергические механизмы персистирующего воспаления

1. Воздействие факторов окружающей среды.

2. ОРВИ. Респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа и аденовирус способны нарушать эпителиальный покров верхних дыхательных путей.

3. Эозинофилы и моноциты.

**Эозинофилы**, несмотря на то, что они инактивируют гистамин, поддерживают аллергическое воспаление за счет:

а) выработки медиаторов воспаления;

б) слущивания эпителия бронхов, т.к. в их гранулах содержатся цитотоксичные белки (основной и катионный), которые обладают подобным действием.

**Макрофаги** (моноциты) - долгоживущие клетки и они поддерживают хроническое воспаление за счет:

а) выработки медиаторов;

б) активной продукции цитокинов, привлекающих и стимулирующих к аллергическому воспалению различных клеток.

# Роль эпителия бронхов и эндотелия сосудов.

1. Неповрежденный эпителий участвует в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов т.к. в его клетках происходит синтез:

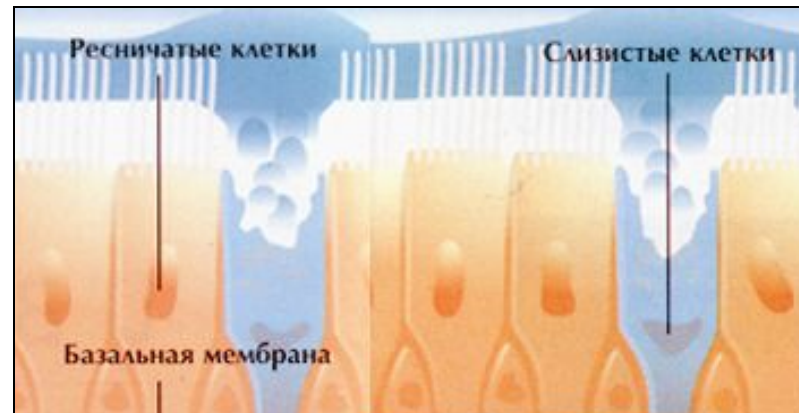
**лейкотриенов** (сокращающий эффект)

**простогландинов** (расслабляющий эффект)

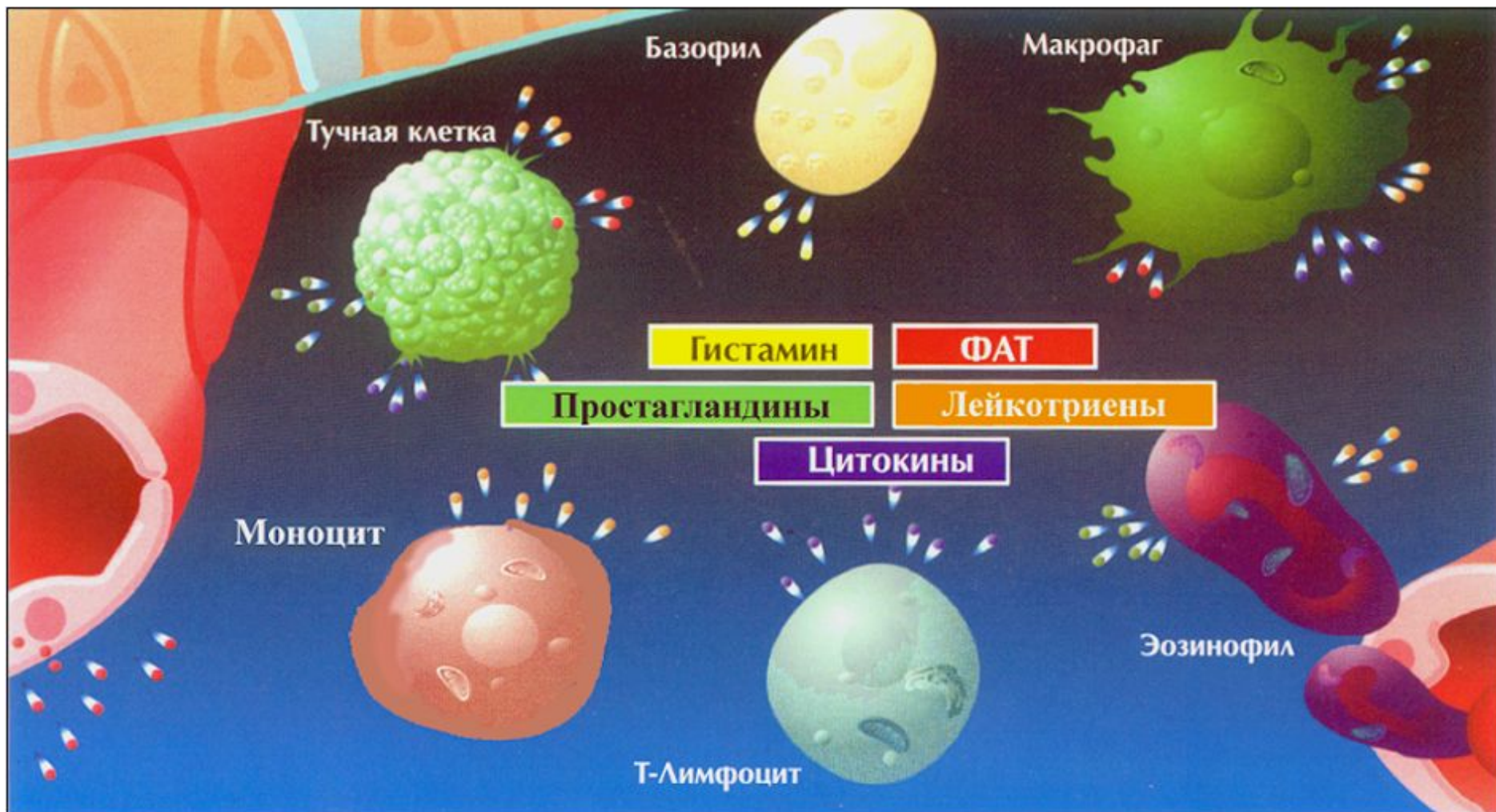
регуляторных пептидов.

2. На поверхности эпителия имеются нервные рецепторы, раздражение которых также отражается на тонусе бронхов.

3. Под влиянием лейкотриенов, которые вырабатывают клетки поврежденного эпителия, происходит хемотаксис и активация клеток крови - эозинофилов и макрофагов.



В патогенезе БА участвует целый ансамбль взаимодействующих клеток, а не только мастоцитов, как считали ранее. Происходит своего рода игра в пинг-понг между различными клетками, их медиаторами и рецепторами, что способствует хроническому воспалению и ГРБ.

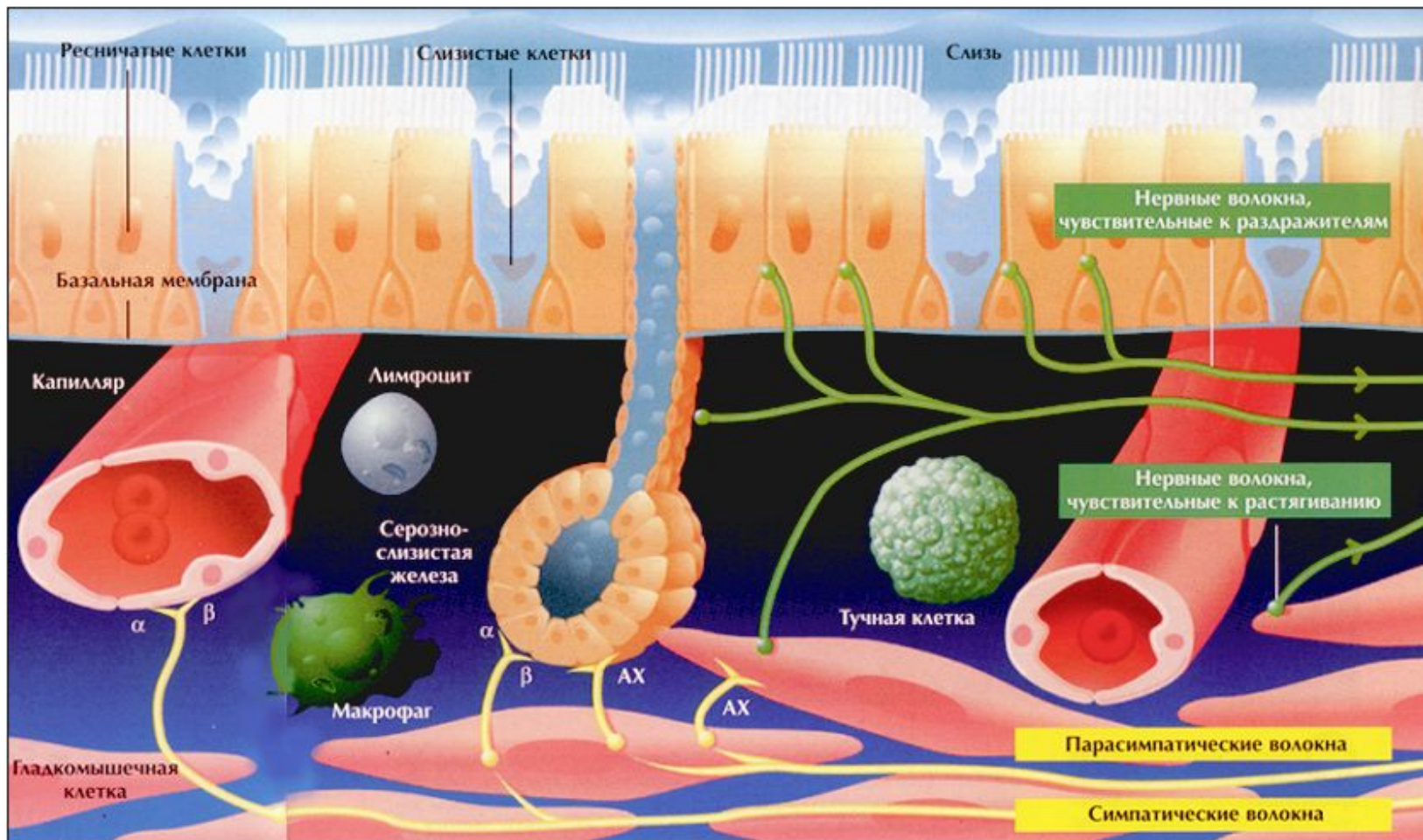


Воспалению способствует также:

повреждение эндотелия микрососудов в зоне воспаления (повышение проницаемости сосудов, адгезия лейкоцитов и выход их за пределы сосуда в ткань легкого);

нарушение механизмов сокращения гладкой мускулатуры бронхов, возможно связанные с нарушением метаболизма  $Ca^{++}$ ;

нарушение вегетативной регуляции тонуса гладкой мускулатуры.



# Патофизиология.

Важным следствием аллергического воспаления и ГРБ является **обструкция бронхов**.

В основе обструкции лежит

**бронхоконстрикция,**

**отек слизистой**

**образование вязкого секрета в просвете бронхов**

(при закупорке терминальных бронхов развивается синдром “немого легкого”).

Обструкция при БА **обратима!**



# Морфологические изменения бронхов при БА

PAS+субстанция

нейтрофилы

эозинофилы

Кристаллы Шарко-лейдена

спирали Куршмана

слущенный эпителий

бактерии

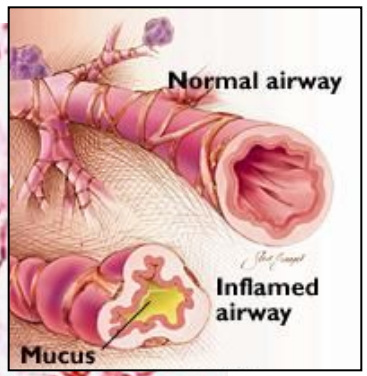
деэпителизация

гиалиноз базальной мембраны

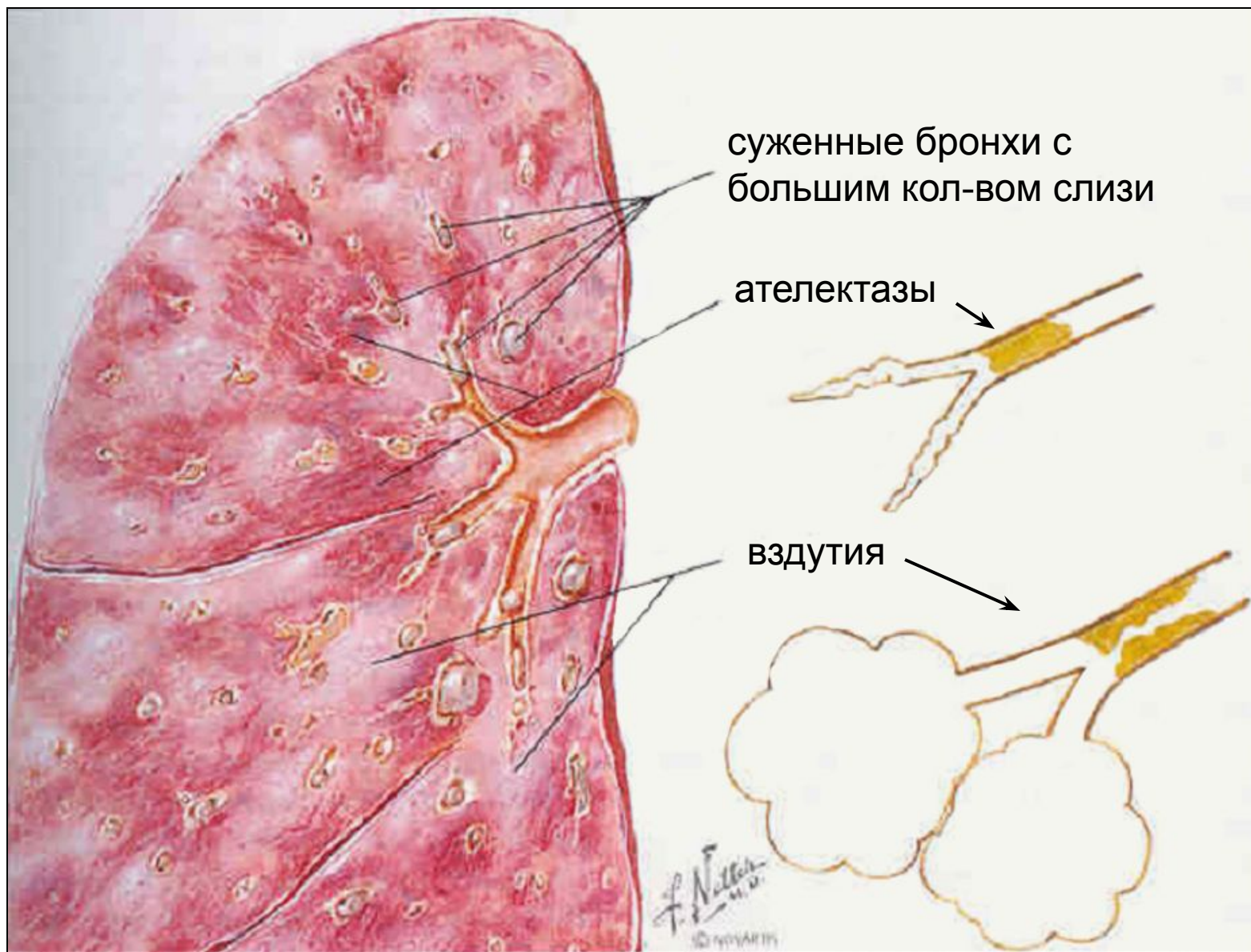
гипертрофия гладкомышечных клеток, бокаловидных клеток и слизистых желез

воспалительный инфильтрат с эозинофилами

повышение проницаемости сосудов



# МОРФОЛОГИЯ. Макропрепарат легкого



# Клиника БА – приступ удушья



Во время приступа удушья больной принимает вынужденное положение.



## Клиницисты традиционно выделяют следующие клинические формы БА.

1. **Астма физического усилия** - приступы возникают через 5-10 минут после физ. нагрузки и связаны с потерей воды и тепла с поверхности бронхов.

2. **Простагландиновая астма** - характерна астматическая триада: астма, непереносимость НПВС, синусит.

3. **Атопическая астма** - семейный анамнез, аллергические заболевания, высокий уровень IgE, позитивные кожные пробы на аллерген, хороший прогноз.

4. **Профессиональная астма** - симптомы её возникают от нескольких недель до нескольких лет после начала экпозиции профессионального аллергена.

5. **Пищевая астма** - аллерген находится в пище.

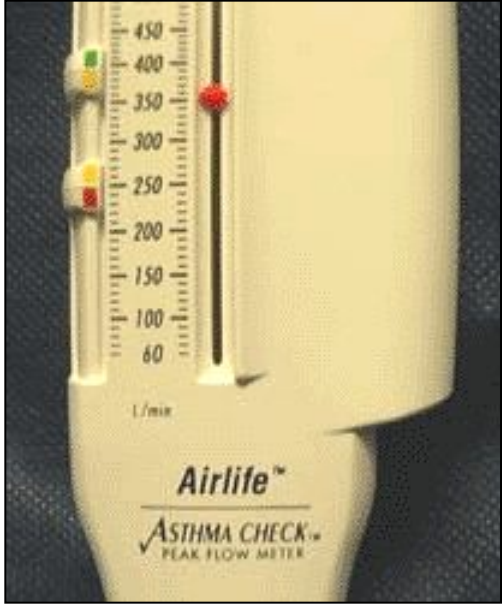
7. **Лекарственная астма** - приступы возникают после приёма в-блокаторов, НПВС, гистамина.

**Астматический статус** - тяжелое, затянувшееся течение приступа БА, рефрактерного к проводимой терапии.

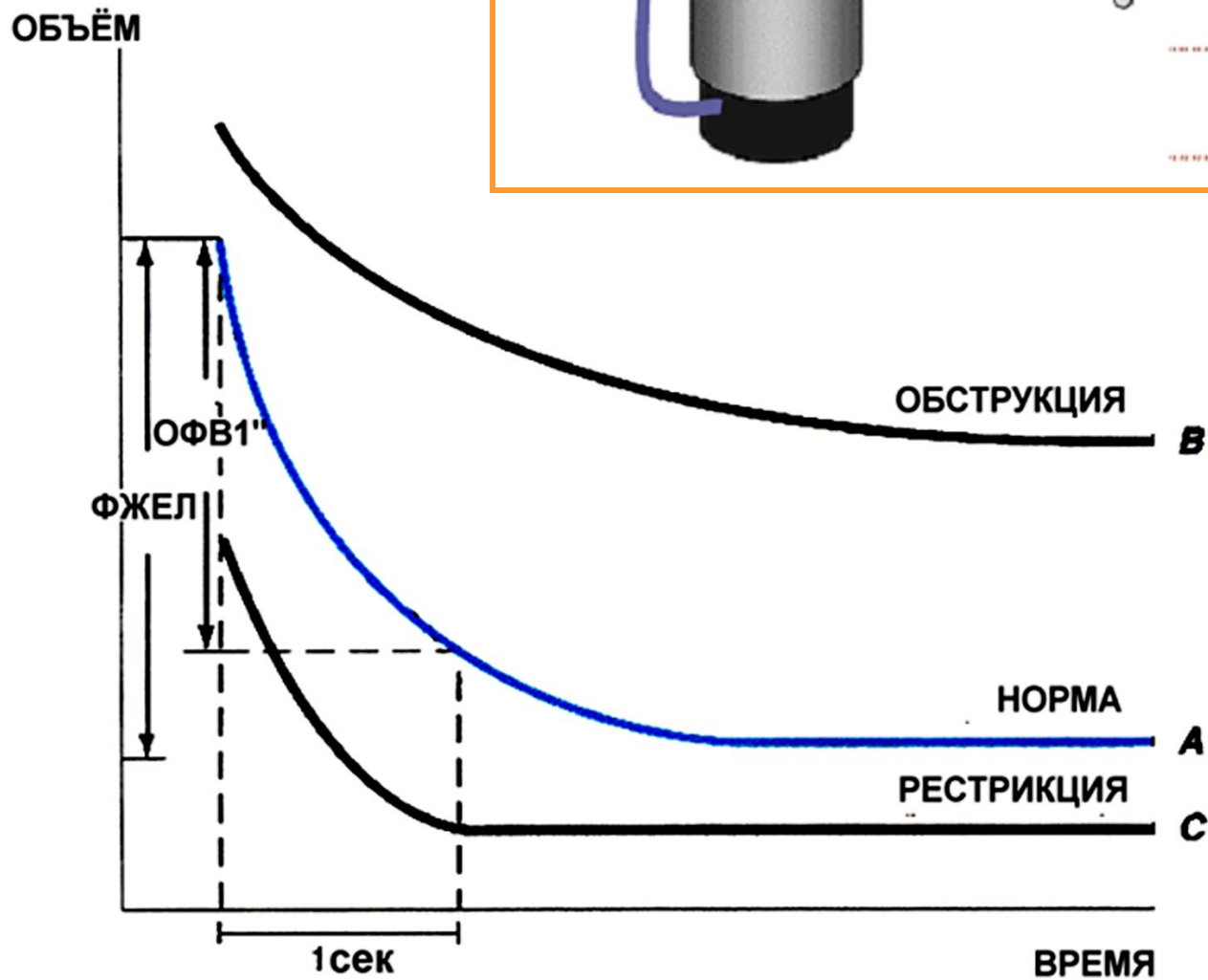
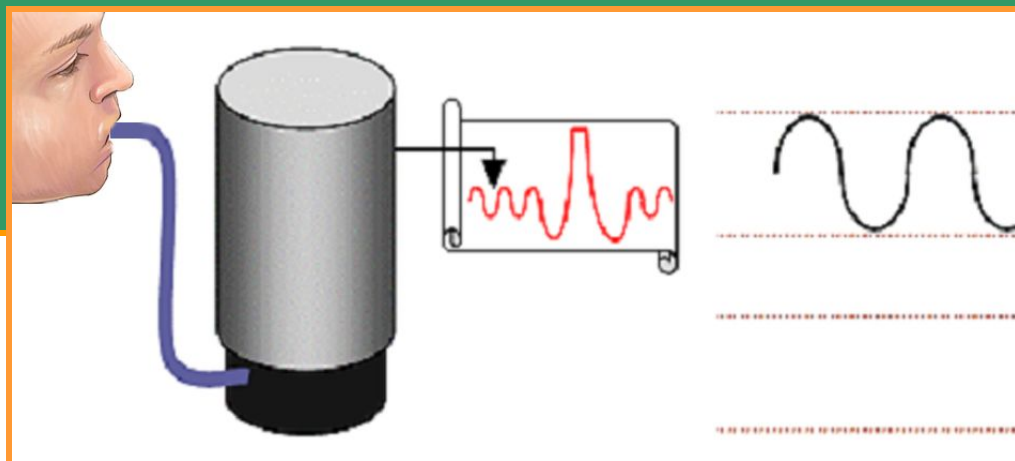
## ДИАГНОСТИКА.

1. **Общий анализ крови** - эозинофилия, умеренный лейкоцитоз.
2. **Ан. мокроты** - кристаллы Шарко-Лейдена ( частицы цитоплазмы эозинофилов), спирали Куршмана ( слепки мелких бронхов ).
3. **Спирография** - определение ОФВ1", индекса Тиффно.
4. **Пикфлоуметрия** - определение пиковой скорости выдоха (ПСВ), что удобно в домашних условиях. Диагностическое значение имеет как абсолютное значение ПСВ, так и его увеличение после вдыхания бета-агонистов более, чем на 15%, снижение на 15% и более после физ. нагрузки, суточные колебания ( утром самое низкое значение, вечером - увеличение на 20% и более ).
5. **Исследование газов крови** - респираторный алкалоз и незначительная гипоксемия.
6. **Кожные провокационные тесты.**
7. **Бронхопровокационные тесты** с гистамином и метахолином или аллергенами.
8. **Определение содержания IgE** и антител к специфическому аллергену методом радиоаллергосорбции (РАСТ) - метод более дорогостоящ и менее чувствителен, чем кожные тесты.

# Пикфлуометрия



# Спирография





# Ступени тяжести БА.

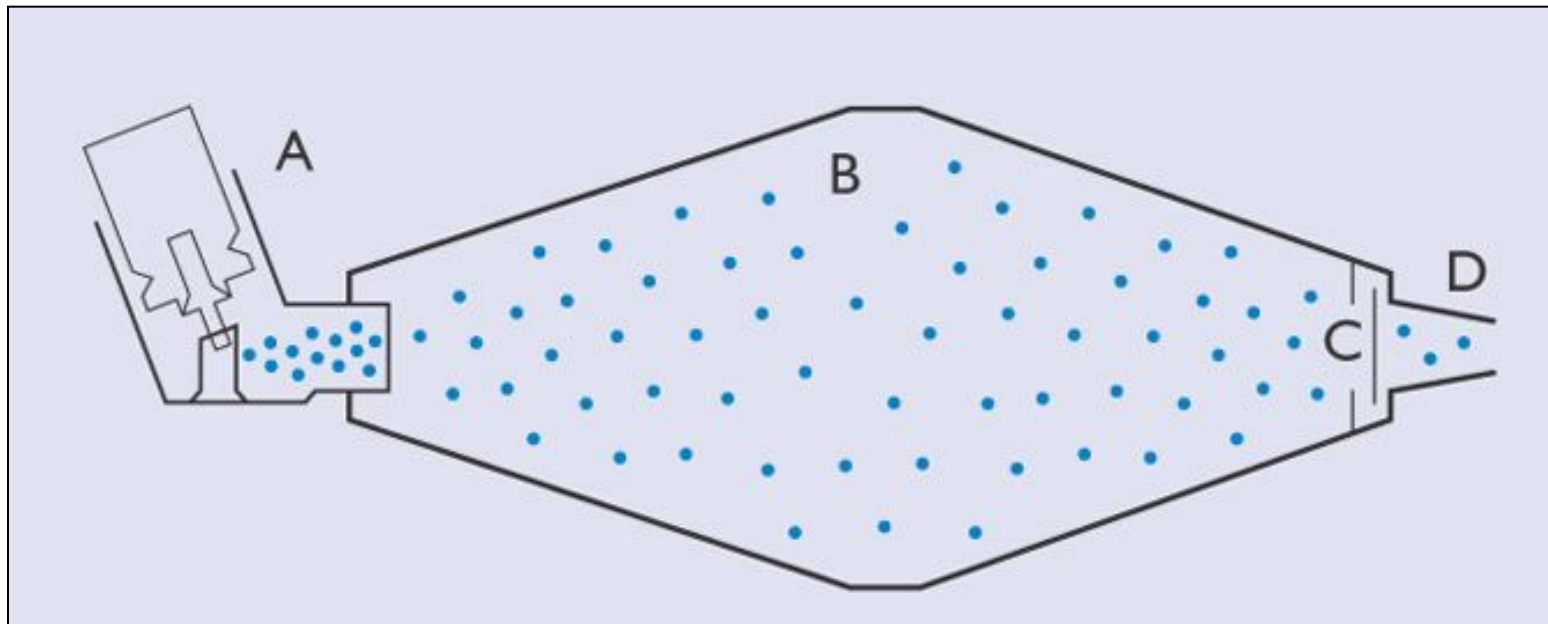
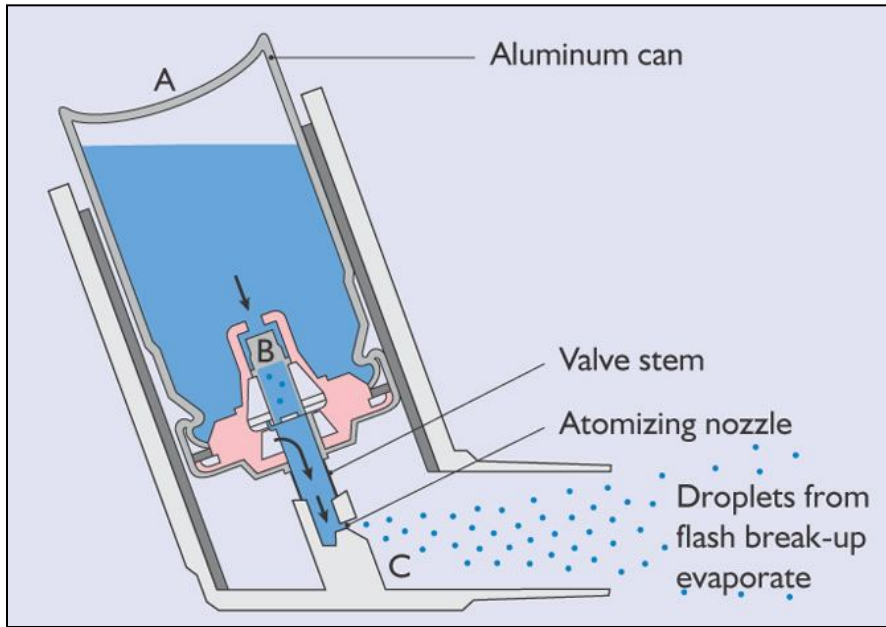
**Ступень 1** - легкое интермиттирующее течение: приступы реже 1-2 раз в неделю, ночные приступы 2 раза в месяц или реже, нормальное состояние вне обострений, ПСВ  $\geq 80\%$  , колебания  $< 20\%$ .

**Ступень 2** - легкое персистирующее течение: приступы чаще 1-2 раз в неделю, но не ежедневно, ночные приступы чаще 2 раз в месяц, обострения могут нарушать активность и сон, ПСВ  $\geq 80\%$  , колебания  $< 20\% - 30\%$ .

**Ступень 3** - персистирующее течение средней тяжести: приступы ежедневно, ночные приступы еженедельно, обострения нарушают активность и сон, ПСВ 60 - 80% , колебания  $> 30\%$ .

**Ступень 4** - тяжелое персистирующее течение: постоянные симптомы, частые ночные симптомы, физическая активность ограничена, ПСВ  $\leq 60 - 80\%$  , колебания  $> 30\%$ .

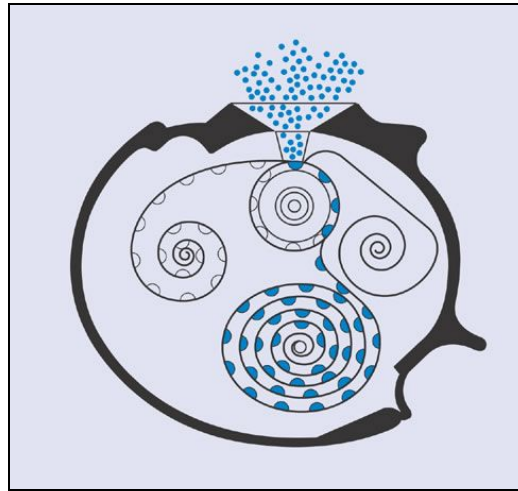
# Аэрозоль -ингалятор, активируемый нажатием



Спейсер



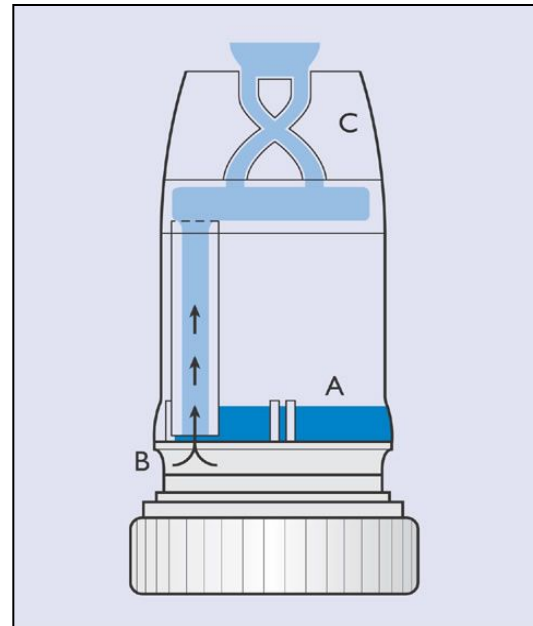
Блистер



# Порошковые ингаляторы



Хандихалер



Спин-халер

# Небулайзертерапия



К препаратам симптоматической терапии относят

бронходилататоры:

$\beta_2$ -адреномиметики

M-холинолитики

ксантины

Рост потребности в бронходилататорах является  
признаком неконтролируемого течения заболевания!

К препаратам базисной терапии относят

ингаляционные глюкокортикостероиды

кромоны

антагонисты лейкотриеновых рецепторов

моноклональные антитела

# Ингаляционные бета-агонисты

Начало действия	Продолжительность действия	
	Короткая	Длительная
Быстрое	Фенотерол (беротек) Сальбутамол (вентолин)	Формотерол (форадил)
Медленное	Тербуталин	Сальметерол (серевент)



Беротек - фенотерол    Серевент - сальметерол    Форадил - формотерол



## Ингаляционные М-холинолитики

Атровент (ипратропиума бромид) по 2 дозы (20мкг) х 3-4 р/д

Спирива по (ипратропиума бромид) 1 дозе (30 мг) х 1 р/д

## Комбинация бета-агониста и М-холинолитика

Беродуал (фенотерол + ипратропиум)

## Метилксантины.

Ретардные формы теофиллина для перорального приёма: **теопек, теотард** – 200 мг x 2р/сут

## Ингаляционные М-холинолитики

**Атровент** (ипратропиума бромид) по 2 дозы (20мкг) x 3-4 р/день

**Спирива** по 1 дозе x 1 р/день



# Ингаляционные ГКС

Препарат	Низкая доза (мкг)	Средняя доза(мкг)	Высокая доза (мкг)
Беклометазон	200-500	500-1000	>1000
Будесонид	200-400	400-800	> 800
Флунизолид	500-1000	1000-2000	>2000
Флютиказон	100-250	250-500	> 500
Триамцинолон	400-1000	1000-2000	>2000



# Фиксированные комбинации ИГКС и пролонгированных $\beta_2$ -адреномиметиков

Симбикорт – формотерол/будесонид (4,5/80 и 4,5/160 мкг/доза) в порошковом ингаляторе Турбухалер®

Серетид – сальметерол/флутиказон (25/50, 25/125 и 25/250 мкг/доза)



## Кромионы: ингибиторы медиаторов тучных клеток

**Интал** (кромогликат натрия): по 1 дозе (порошок–20 мг, аэрозоль–5мг) х 4р/сут

**Тайлед** (недокромил натрия): по 1 дозе (аэрозоль–2мг) х 4р/сут

## Антилейкотриеновые препараты (при аспириновой астме)

**Аколат** (зафирлукаст) – 20 мг х 2р/сут

## **Моноклональные антитела**

Омализумаб (Ксолар), представляющий концентрат антител к IgE.

Связывает свободный IgE в крови, тем самым препятствуя дегрануляции и выходу медиаторов аллергической реакции.

Может применяться у лиц старше 12 лет со средней и тяжёлой формами аллергической астмы, подтвержденной кожными тестами или исследованием специфического IgE.

# Ступенчатая терапия БА.

Ступень 1	Нерегулярное использование $\beta_2$ -агонистов короткого действия или кромогликата (недокромила) – по требованию или перед физической нагрузкой.
Ступень 2	Ежедневный прием противовоспалительных препаратов: ингаляционные кортикостероиды в стандартной дозе (бекламетазон, будесонид или флунизолид до 400-500 мкг в сутки) или кромогликат (недокромил).
Ступень 3	Ингаляционные кортикостероиды в высоких дозах (бекламетазон, будесонид или флунизолид до 2 мг в сутки) или в стандартных дозах в комбинации с пролонгированными $\beta_2$ -агонистами. $\beta_2$ -агонист короткого действия.
Ступень 4	Высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в комбинации с приемом одного или более бронходилататора: пролонгированные $\beta_2$ -агонисты, пролонгированные теофиллины, ипратропиум бромид, кромогликат или недокромил. $\beta_2$ -агонист короткого действия.
Ступень 5	То же, что для ступени 4 + регулярный прием кортикостероидов в таблетках.

# Соляные пещеры



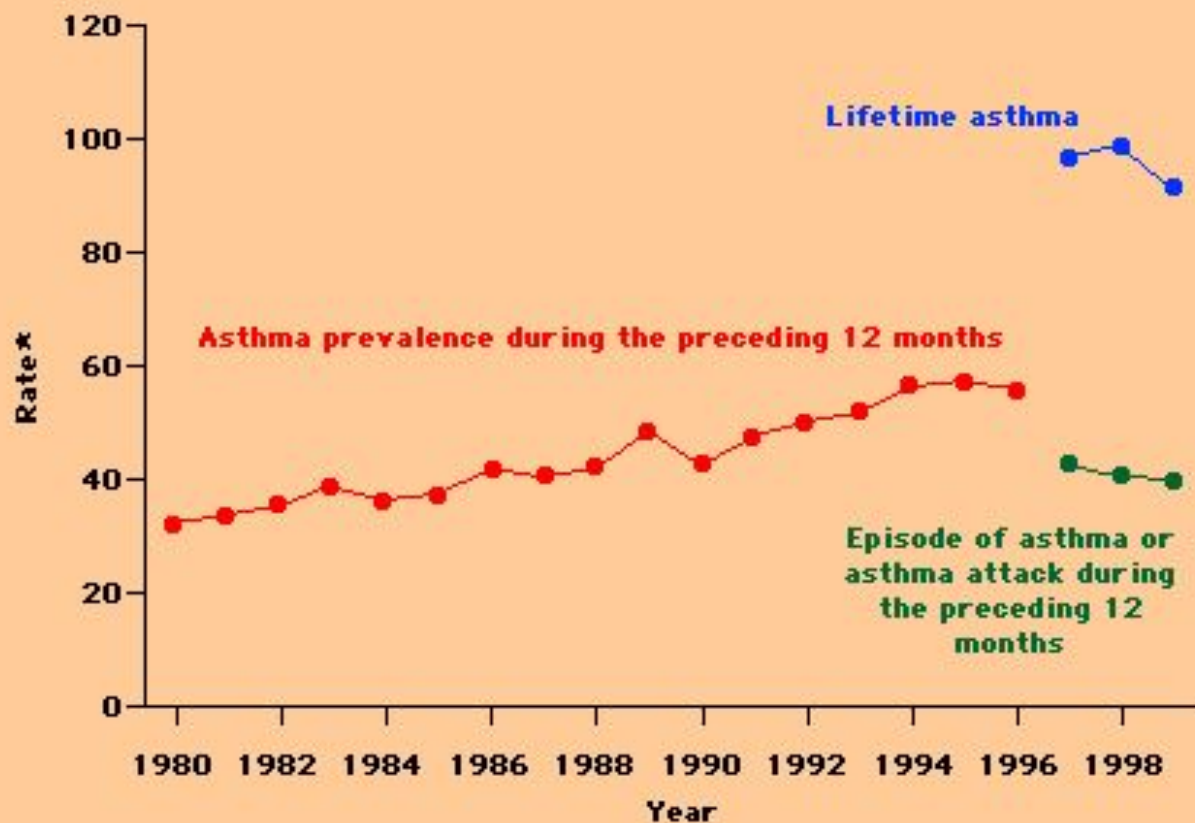


# Тяжелое обострение астмы.

Неконтролируемая астма	Тяжелое обострение	Жизнеугрожающее обострение
<b>1. Оценка тяжести обострения.</b>		
Речь не нарушена, ЧД < 25 дых/мин, ПВС > 50% от лучших показателей, пульс < 110 уд/мин.	Одышка при разговоре ЧД > 25 дых/мин, ПВС < 50% от лучших показателей, пульс > 110 уд/мин	Немое легкое, цианоз, ПСВ < 33% от лучших показателей, брадикардия, нарушение сферы сознания
<b>2. Лечение.</b>		
Возможно лечение на дому 5мг сальбутамола или фенотерола либо 10мг тербуталина через небулайзер.	Решить вопрос о госпитализации. 40-60% кислород 5 мг сальбутамола или фенотерола либо 10мг тербуталина через небулайзер, преднизолон 30-60мг или гидрокортизон 200 мг в/в.	Немедленная госпитализация в стационар. Преднизолон 30-60мг в/в или гидрокортизон 200мг, кислород как несущий газ при проведении небулизации. Ингаляции через небулайзер $\beta_2$ -агонистов и ипратропиума бромида или тербуталии п/к или эуфиллин 250 мг в/в



**Estimated Annual Prevalence\* of Asthma  
United States, National Health Care Interview Survey, 1980-1999†**



\* Per 1000 population; age-adjusted to the 2000 U.S. population.

† Mannino, DM, Homa, DM, Akinbami, LJ, et al. Surveillance for asthma -United States, 1980-1999. MMWR Surveill Summ. 2002 Mar 29; 51 :7.