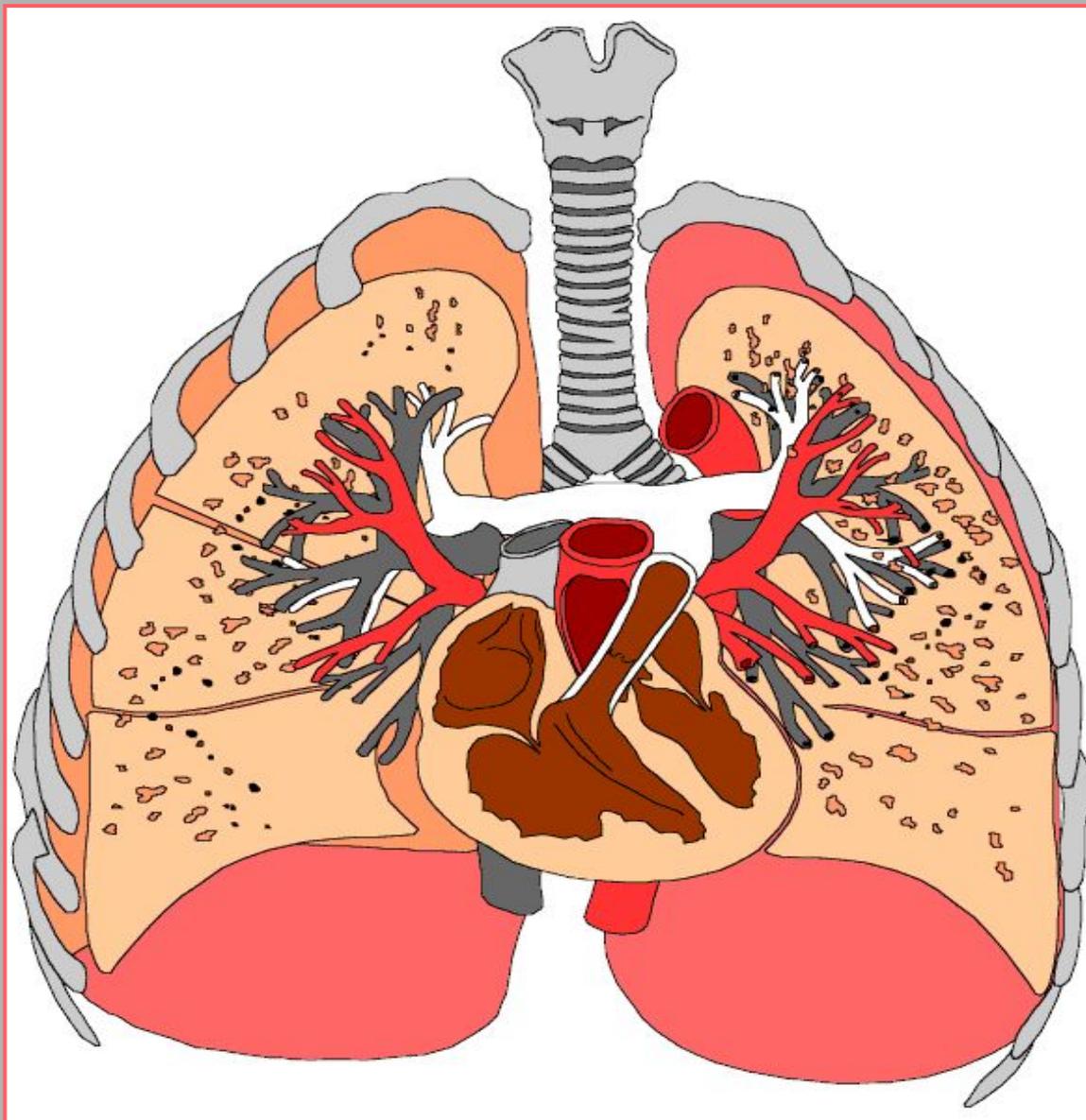


Бронхиальная астма



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.

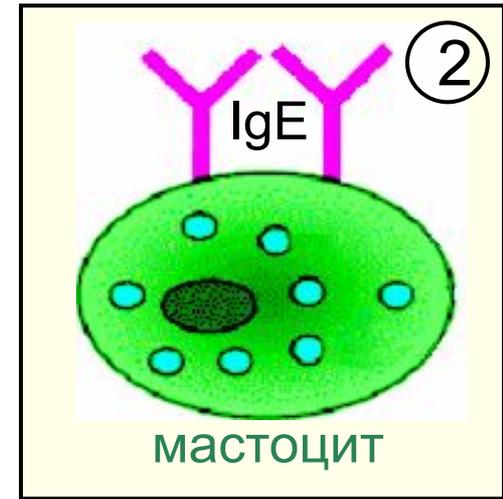
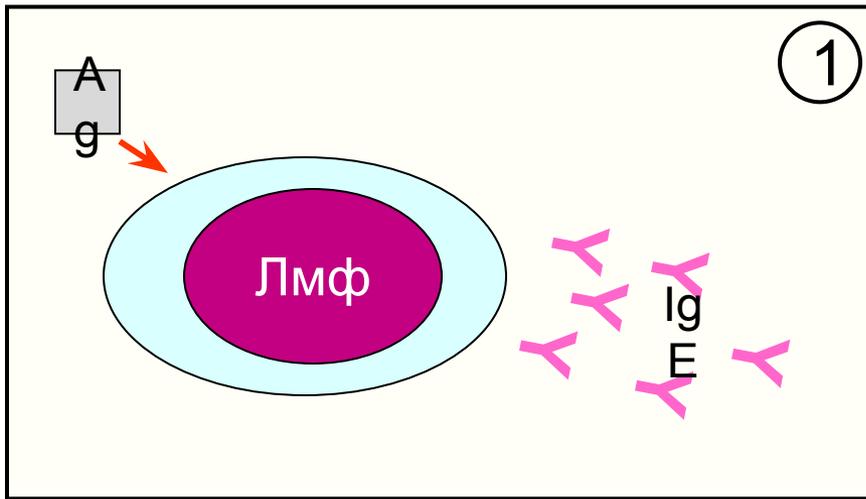
Дыхательные пути и кожа - системы, которые наиболее часто подвергаются действию антигенов внешней среды, и следовательно, аллергическим заболеваниям.

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:

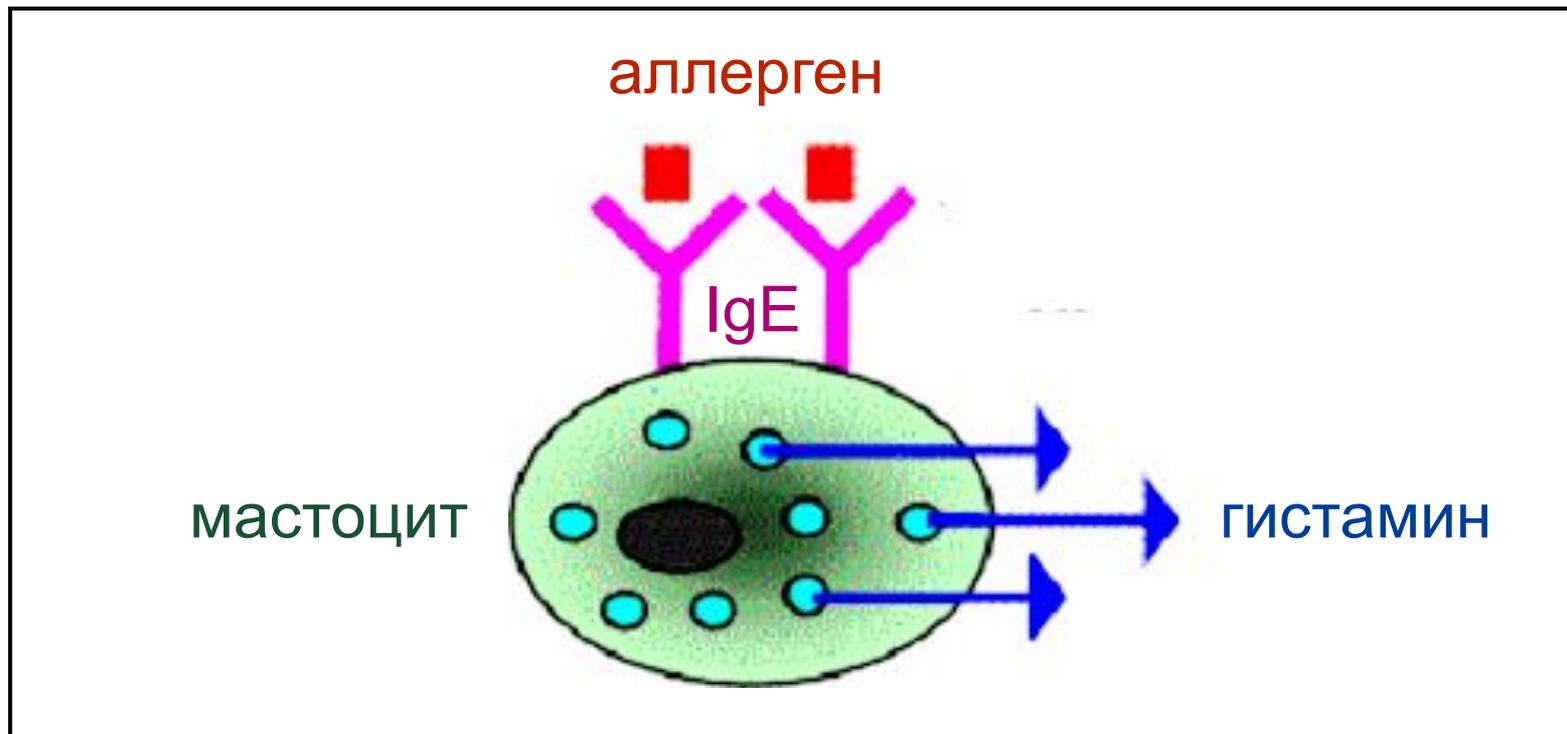


1. Бласттрансформация плазматических клеток и выделение IgE
2. Сенсibilизация тучных клеток - IgE связывается с Fc-рецепторами на поверхности тучных клеток (мастоцитов) и базофилов - кровяных аналогов тучных клеток

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:

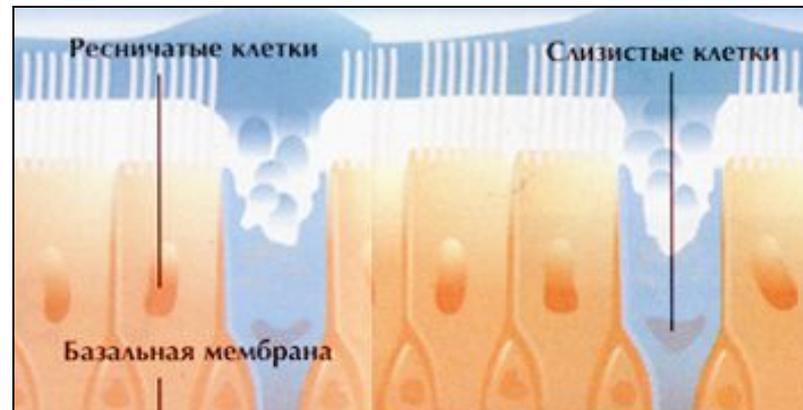
лейкотриенов (сокращающий эффект)

простогландинов (расслабляющий эффект)

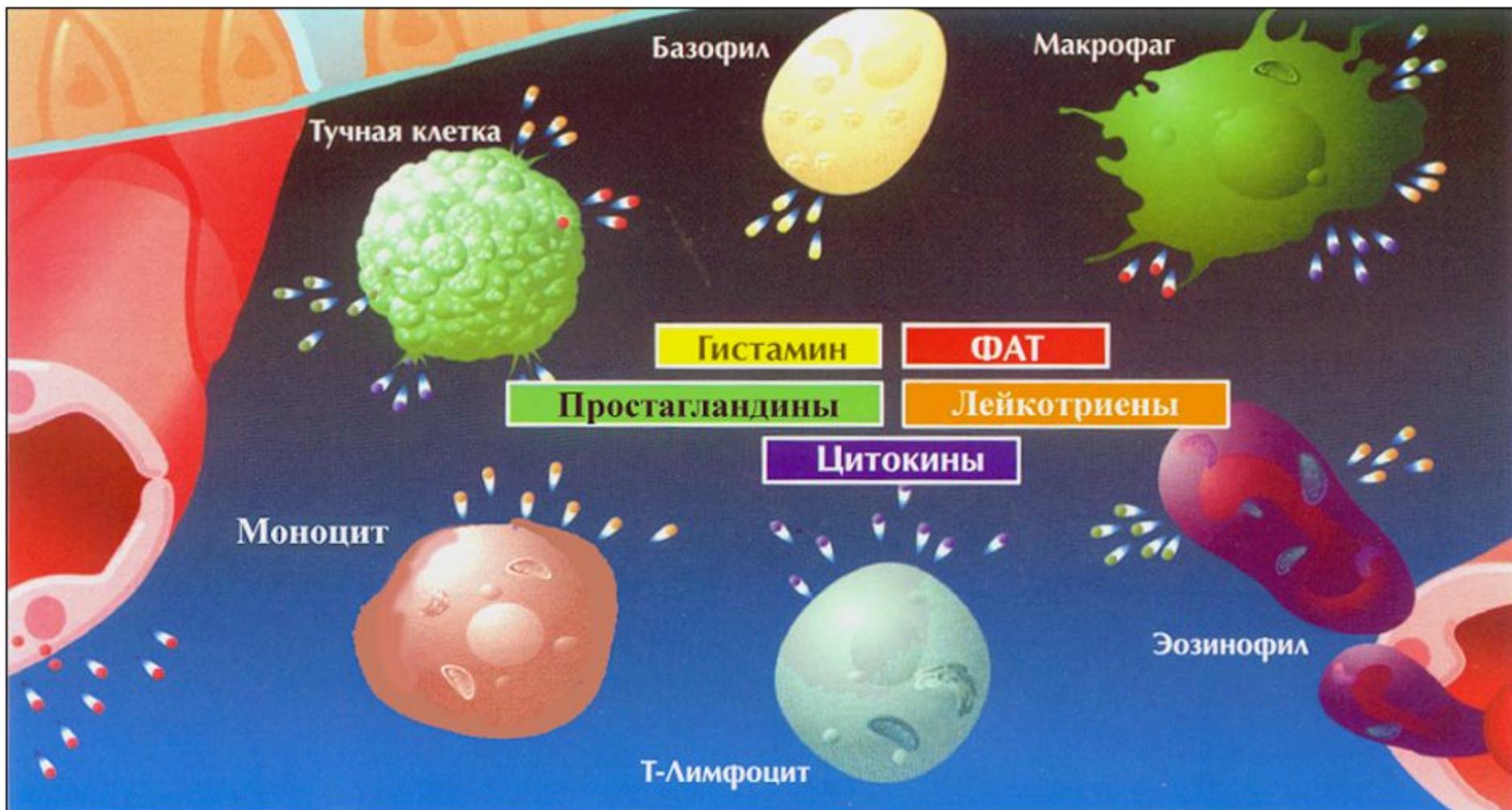
регуляторных пептидов.

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.

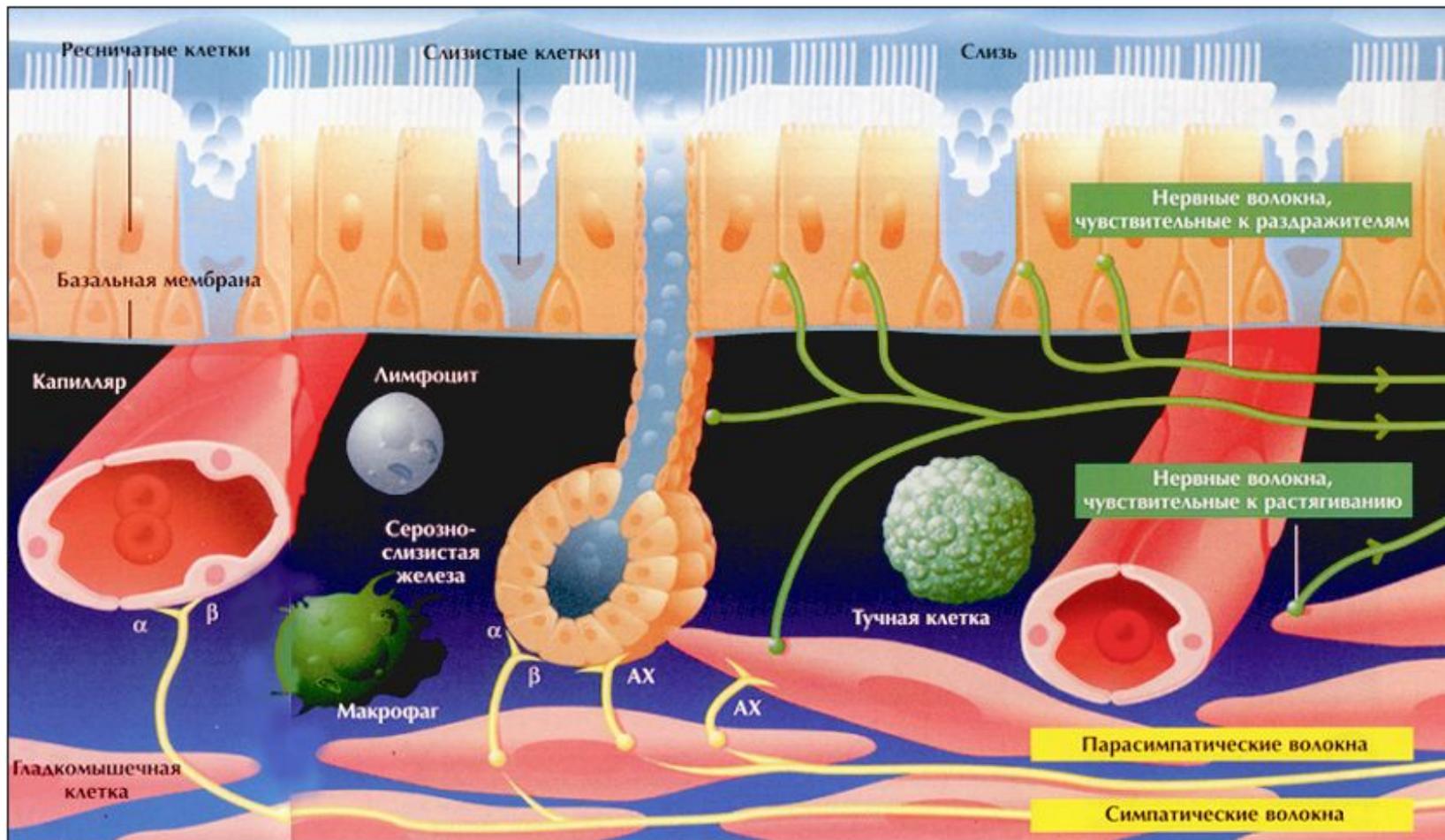


Воспалению способствует также:

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

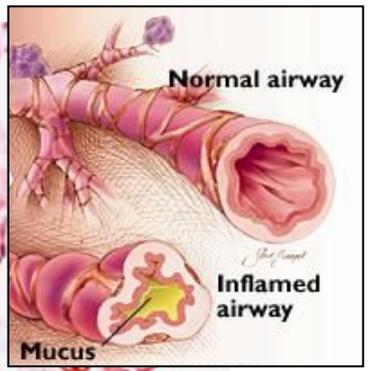
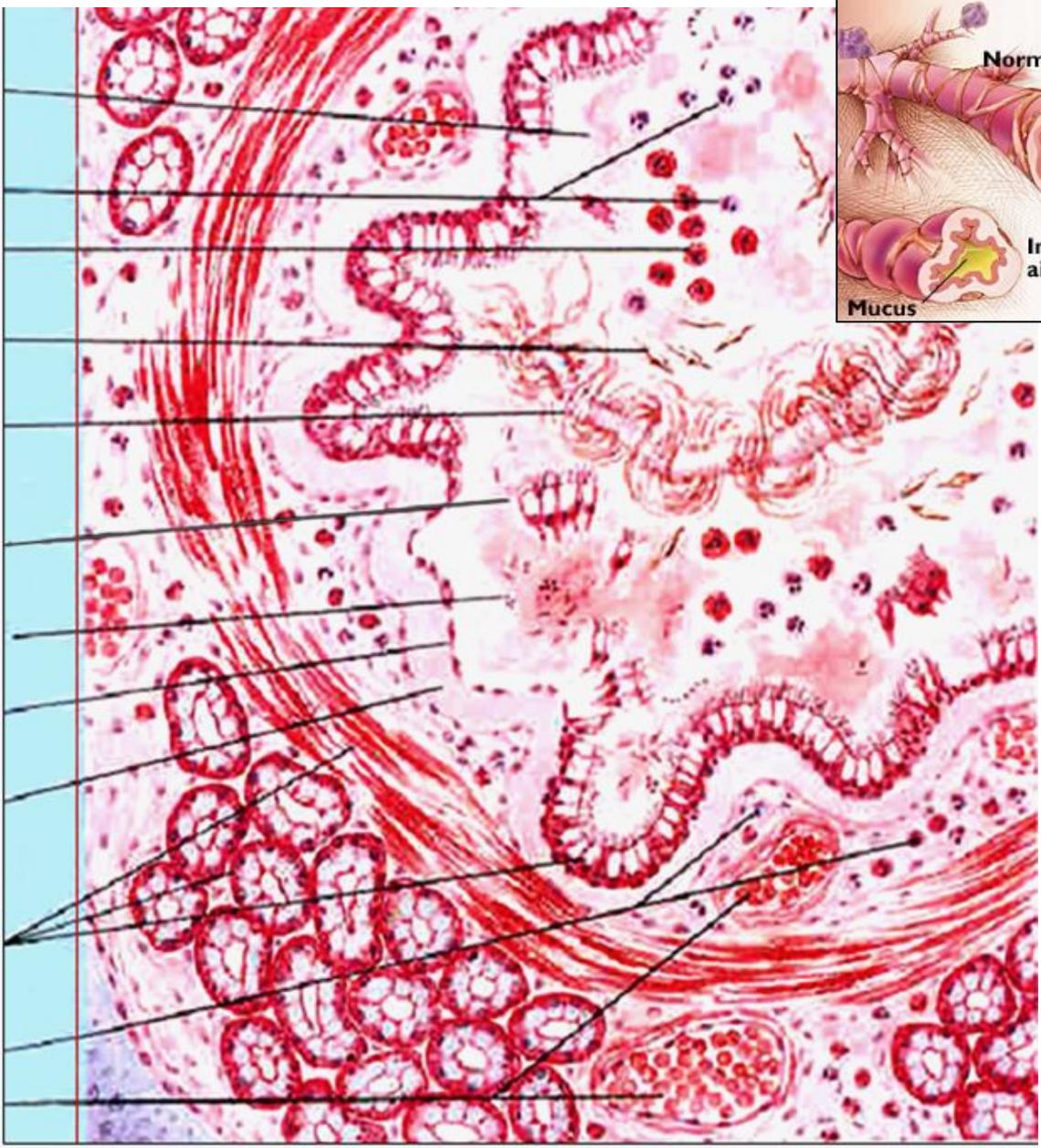
деэпителизация

гиалиноз базальной мембраны

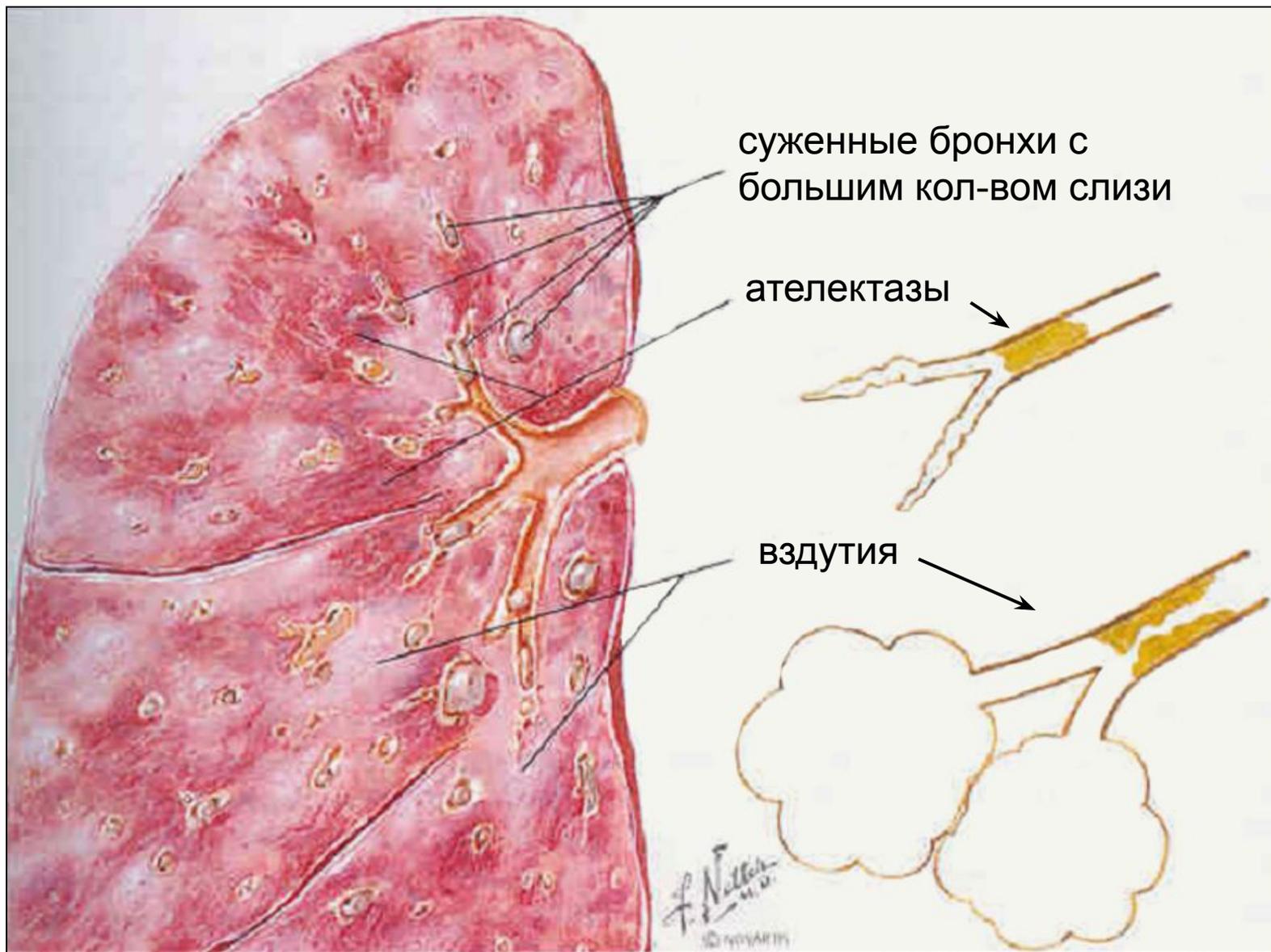
гипертрофия гладкомышечных клеток, бокаловидных клеток и слизистых желез

воспалительный инфильтрат с эозинофилами

повышение проницаемости сосудов



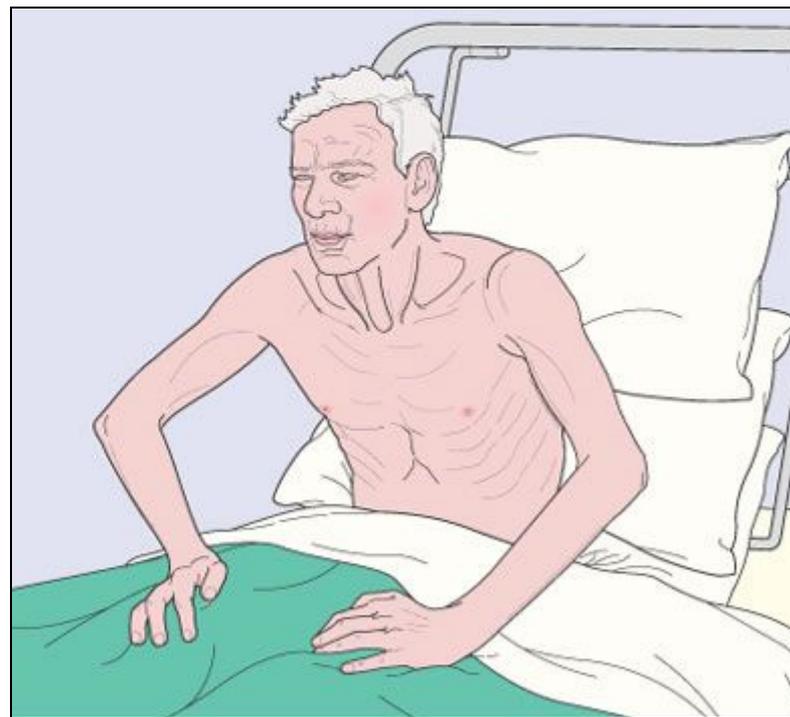
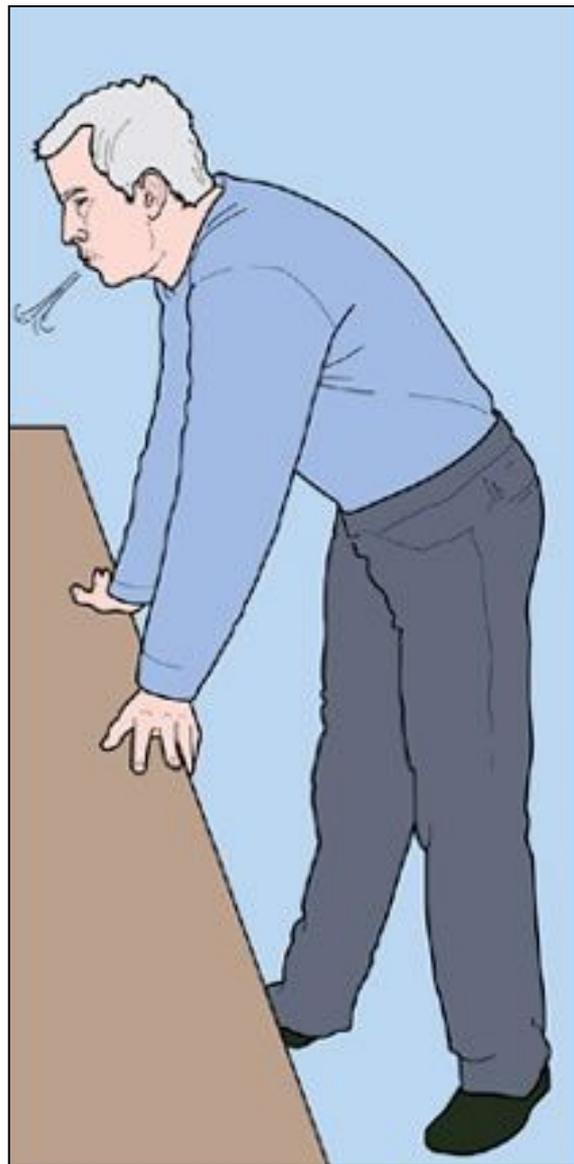
МОРФОЛОГИЯ. Макропрепарат легкого



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.

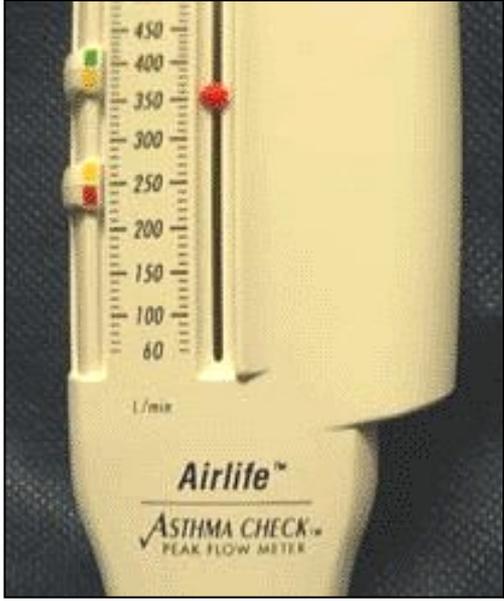
7. **Лекарственная астма** - приступы возникают после приёма в-блокаторов, НПВС, гистамина.

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

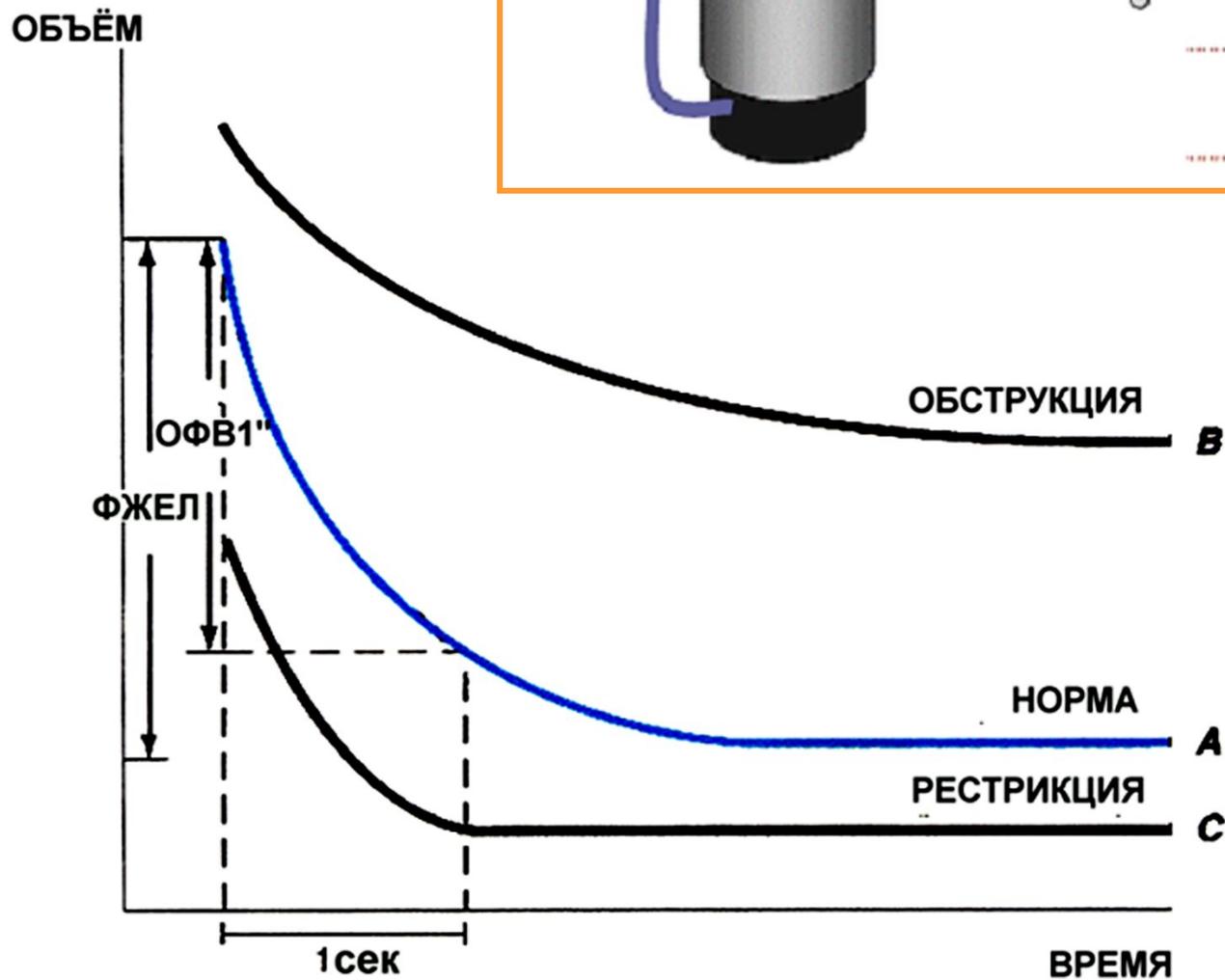
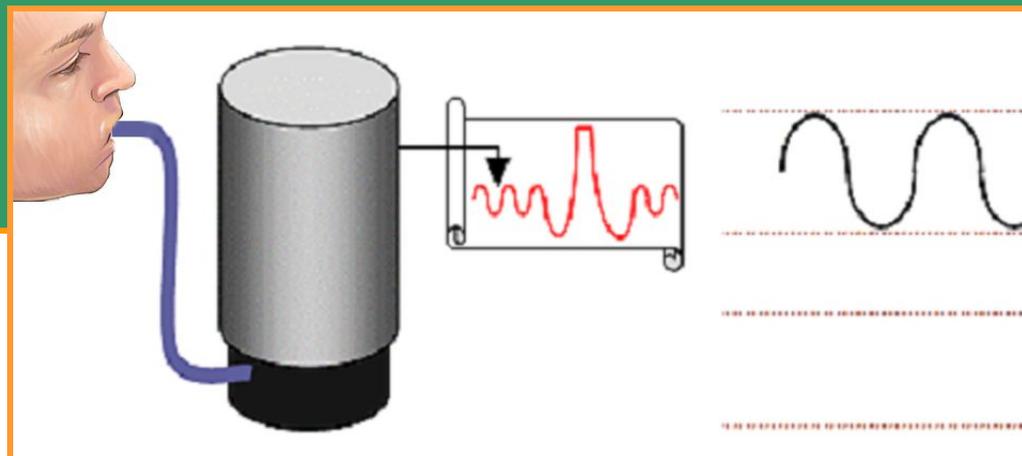
ДИАГНОСТИКА.

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.

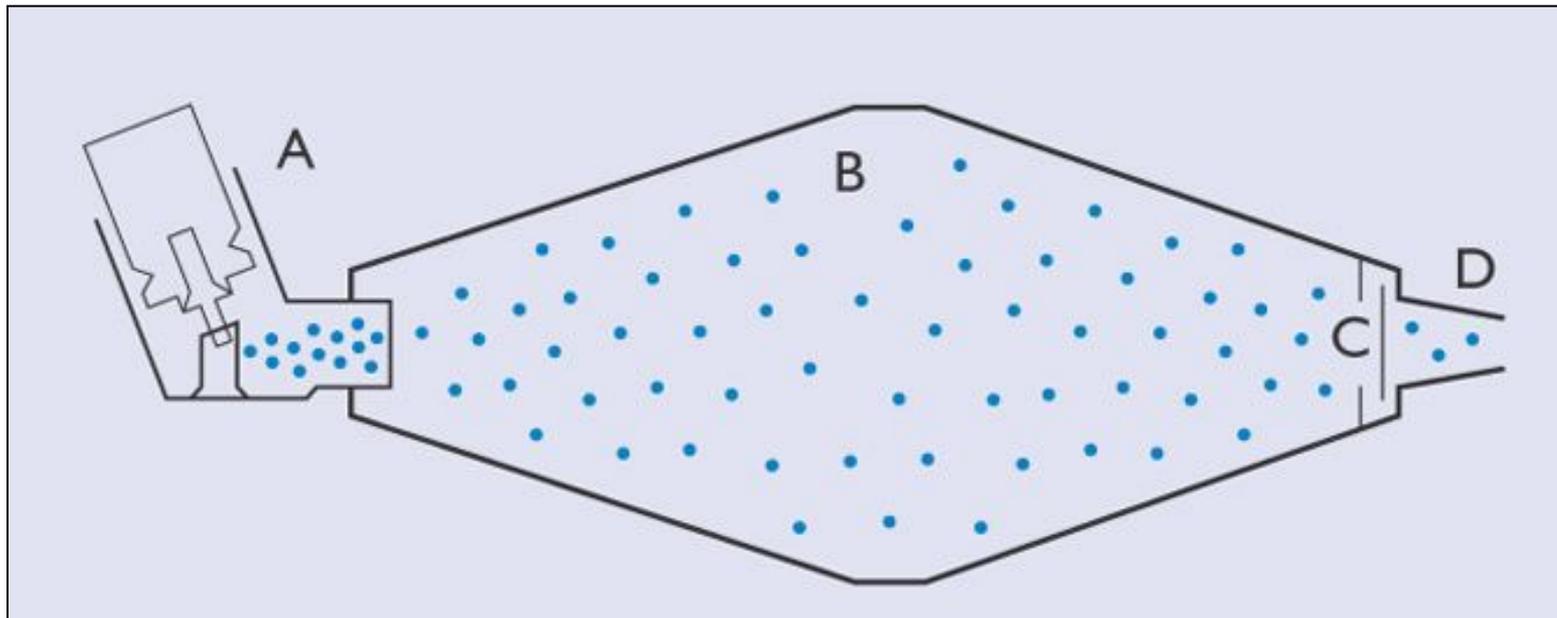
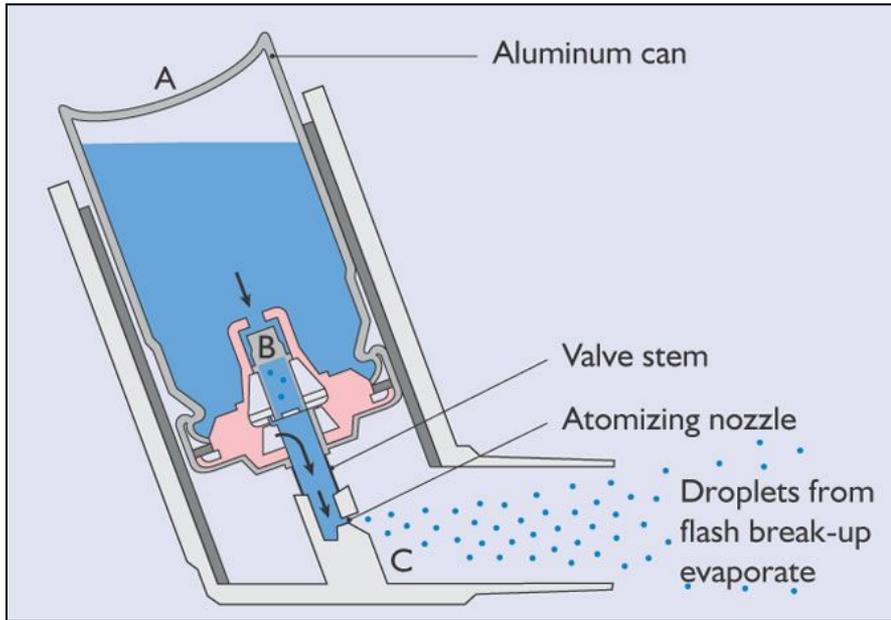
Ступень 1 - легкое интермиттирующее течение: приступы реже 1-2 раз в неделю, ночные приступы 2 раза в месяц или реже, нормальное состояние вне обострений, ПСВ $\geq 80\%$, колебания $< 20\%$.

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 $> 30\%$.

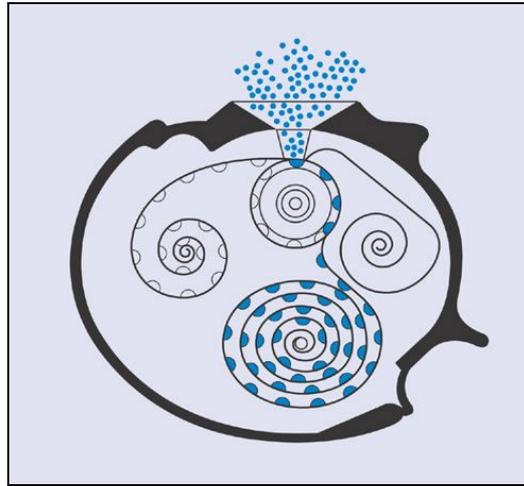
Аэрозоль -ингалятор, активируемый нажатием



Спейсер



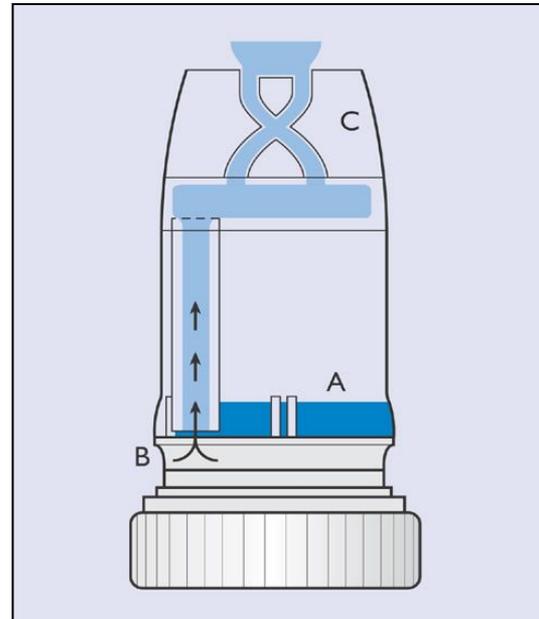
Блистер



Порошковые ингаляторы

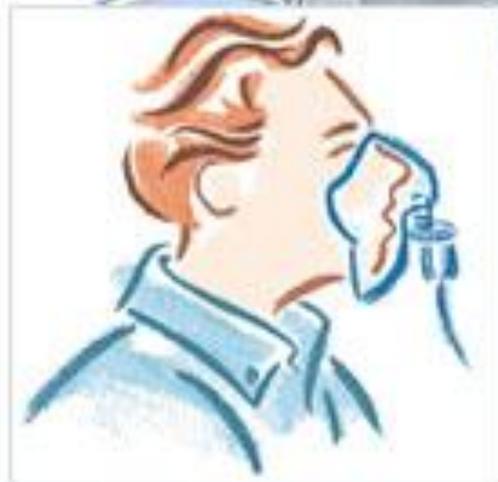
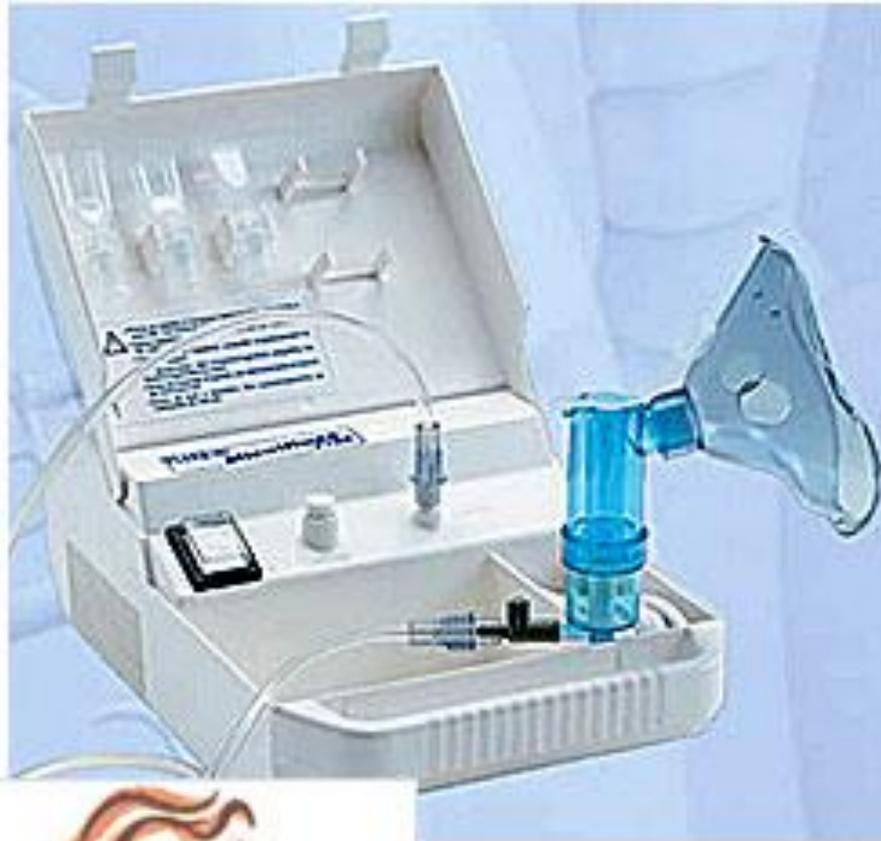


Хандихалер



Спин-халер

Небулайзертерапия



К препаратам симптоматической терапии относят

бронходилататоры:

β_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 β_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) x 4р/сут

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

Антилейкотриеновые препараты (при аспириновой астме)

Аколат (зафирлукаст) – 20 мг x 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 β_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 β_2 -агонистами. β_2 -агонист короткого действия.
Ступень 4	Высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в комбинации с приемом одного или более бронходилататора: пролонгированные β_2 -агонисты, пролонгированные теофиллины, ипратропиум бромид, кромогликат или недокромил. β_2 -агонист короткого действия.
Ступень 5	То же, что для ступени 4 + регулярный прием кортикостероидов в таблетках.

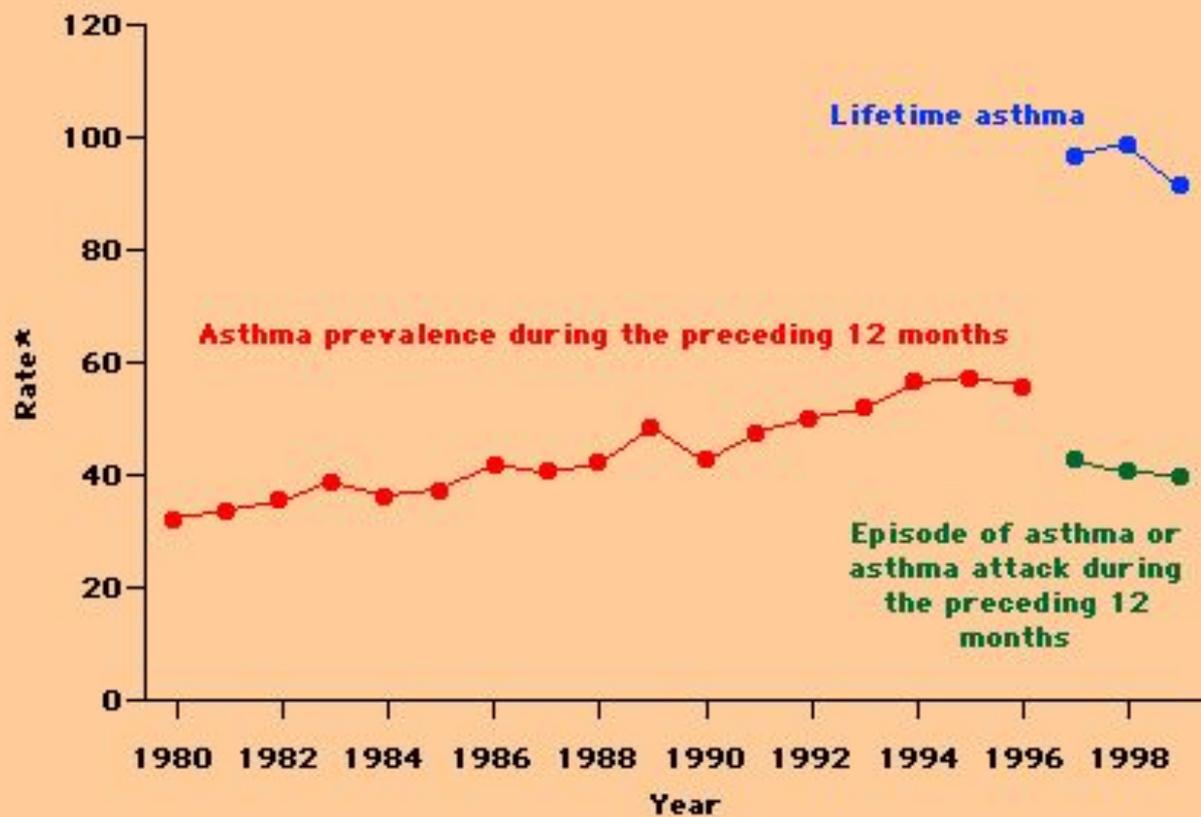
Соляные пещеры



Тяжелое обострение астмы.

Неконтролируемая астма	Тяжелое обострение	Жизнеугрожающее обострение
1. Оценка тяжести обострения.		
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
2. Лечение.		
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 β_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.