

Л.Р. Выхристенко

Бронхиальная астма

Витебск, ВГМУ, 2016

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Л.Р. Выхристенко

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Пособие

Витебск, ВГМУ, 2016

УДК 616.233-002:616,248
ББК 54.122
В 94

Рецензент:
зав. кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК
и ПК ВГМУ, доктор медицинских наук, профессор М.Р. Конорев

Выхристенко, Л.Р.
В 94 Бронхиальная астма: пособие. / Л.Р. Выхристенко. – Витебск:
ВГМУ, 2016. – 67 с.

ISBN 978-985-466-382-1

Пособие «Бронхиальная астма» написано в соответствии с типовой программой по клинической иммунологии и аллергологии. Изложены этиология, патогенез, клинические проявления, методы диагностики и лечения бронхиальной астмы.

Пособие предназначено для студентов медицинских университет и врачей курсов повышения квалификации.

Утверждено и рекомендовано к изданию центральным учебно-научно-методическим советом Витебского государственного медицинского университета (протокол №1 от 21.01.2015 г.).

УДК 616.233-002:616.248
ББК 54.122

© Выхристенко Л.Р., 2016

© УО «Витебский государственный медицинский университет», 2016

ISBN 978-985-466-382-1

Список основных сокращений

A, B, C, D	- уровни доказательности рекомендаций
АД	- артериальное давление
БА	- бронхиальная астма
ГКС, иГКС	- глюкокортикостероиды, ингаляционные глюкокортикостероиды
ДАИ	- дозированный аэрозольный ингалятор
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ЛС	- лекарственное средство
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха в течение первой секунды
ПСВ	- пиковая скорость выдоха
АСИТ	- аллергенспецифическая иммунотерапия
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ЧД	- число дыханий
ЧСС	- число сердечных сокращений
IgM, IgG, IgA, IgE, IgD	- иммуноглобулин (-ы) класса А, класса G, E, D
sIgA, sIgM	- секреторный иммуноглобулин класса А, класса М
PaCO ₂	- напряжение углекислого газа в артериальной крови
PaO ₂	- напряжение кислорода в артериальной крови
pH	- водородный показатель
SatO ₂	- насыщение кислородом артериальной крови
Th1	- Т-хелпер первого типа
Th2	- Т-хелпер второго типа

Уровни доказательности рекомендаций

А – рекомендации подготовлены на основе метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний или на основе данных одного рандомизированного контролируемого клинического испытания.

В – рекомендации подготовлены на основе данных контролируемого нерандомизированного испытания или на основе данных испытаний с высоким уровнем дизайна, например, когортные исследования.

С – рекомендации подготовлены на основе данных описательных исследований: исследования «случай-контроль», сравнительные исследования, корреляционные исследования, одномоментные исследования.

Д - рекомендации подготовлены на основе исследований отдельных случаев, консенсусов специалистов и заключений экспертных комитетов.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Среди аллергических заболеваний особое место занимает бронхиальная астма (БА) - заболевание, существенно снижающее качество жизни, нарушающее социальные отношения, требующее значительных финансовых государственных затрат.

В мире астмой страдают около 300 млн человек, летальность от которой составляет от 0,2 до 18%. Распространенность БА растет во всех странах и колеблется от 1 до 18%.

Согласно официальной статистике, основанной на данных по обращаемости, в Республике Беларусь заболеваемость БА составила в 2014 г. 0,82%, в России от 1% до 1,5%. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России, заболеваемость астмой среди детей и подростков составляет 5%, среди взрослых - 9%.

Приводим некоторые определения БА, предложенные в последние годы. В докладах GINA (Global Initiative for Asthma) - «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы», начиная с 2006 г. и далее в различных консенсусах утверждается «воспалительная» природа астмы, которая «представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление дыхательных путей вызывает развитие бронхиальной гиперреактивности и симптомов астмы».

Согласно обновленному (GINA-2014) определению БА является гетерогенным заболеванием дыхательных путей, обычно характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно определяется историей респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые различаются по времени возникновения, частоте и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

Значительно ранее о гетерогенности и «многоликости» БА высказывались отечественные ученые и клиницисты, что нашло отражение в классификациях астмы и подходах к лечению на основании выделения патогенетических механизмов заболевания (см. стр.9).

В определении БА, предложенном проф. Д.К. Новиковым (1991 г), подчеркивается наличие *гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов, которые предшествуют развитию заболевания*: «БА – гетерогенное хроническое рецидивирующее заболевание дыхательных путей, клинически проявляющееся приступами удушья, основой которых служит обратимая обструкция бронхов, развивающаяся из-за их повышенной аллергической и неаллергической гиперчувствительности и гиперреактивности на аллергены и неспецифические факторы, которые индуцируют бронхоспазм, гиперсекрецию и отек слизистой оболочки бронхов».

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В развитии БА участвуют следующие внутренние и внешние этиологические факторы:

- генетическая, наследственная, аллергическая и/или дисметаболическая предрасположенность;
- аллергены и/или неспецифические агенты - поллютанты;
- вспомогательные неблагоприятные факторы окружающей среды.

БА является полигенетическим комплексным заболеванием с несколькими фенотипами и эндотипами, которые опосредуются различными биологическими механизмами и связаны с разными генами. В развитии атопии и астмы участвуют более 30 генов, для многих из которых определена локализация – их обнаружили на 4, 5, 6, 7, 11, 13, 14 хромосомах. Гены, связанные с развитием БА могут быть сгруппированы по нескольким функциональным категориям: регулирующие Th2-ответ, кодирующие Toll-врожденные рецепторы для микробов, ответственные за воспаление, бронхоконстрикцию, ремоделирование бронхов, эпителиальную барьерную дисфункцию. Обнаружены гены, ответственные за ответ на противоастматические лекарственные средства – β_2 -агонисты, антилейкотриеновые препараты, глюкокортикостероиды (ГКС), что объясняет низкую эффективность проводимой терапии у некоторых пациентов с БА.

В детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков, в подростковом и взрослом - у женщин.

Фактором, влияющим на развитие и проявление БА, считают ожирение (индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$).

Симптомы БА развиваются после контакта с аллергенами, ирритантами, основные из которых представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Основные триггеры астмы

<i>Аллергены</i>	Неинфекционные: пыльцевые, бытовые, пищевые, эпидермальные, химические, инсектные, лекарственные, профессиональные
	Инфекционные: грибковые, бактериальные, паразитарные, вирусные
<i>Неспецифические индукторы-поллютанты</i>	Химические вещества (озон, диоксид серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива и др.)
	Табачный дым (активное и пассивное курение)
	Физические факторы (холод, физические нагрузки)
	Биологические индукторы (бактерии, различные протеины)
	Нервно-психические воздействия

Аллергены ответственны за 60-85% БА у взрослых и 64-90% случаев астмы у детей. Наиболее распространенным вариантом является бытовая астма, доля которой составляет 70%, а индукторами-аллергенами являются домашняя пыль, микрочлещи домашней пыли рода дерматофагоидов, перо подушки, библиотечная пыль, грибки и др.

Развитию сенсibilизации к аллергенам может способствовать перенесенная вирусная инфекция, особенно вызванная респираторно-синтициальным вирусом и вирусом парагриппа.

С другой стороны, согласно «гигиенической гипотезе» контакт в детстве с инфекционными антигенами (вирусы, паразиты и др.) может способствовать стимуляции преимущественно Т-хелперов первого типа (Th1), тем самым, снижая риск развития БА и других аллергических заболеваний.

Профессиональную причину БА имеют около 1% взрослых.

Активное и пассивное табакокурение увеличивает риск развития заболеваний нижних дыхательных путей у детей и взрослых.

Особенности питания влияют на частоту развития БА. Грудное вскармливание предохраняет от развития астмы. 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) способствует росту частоты БА и других аллергических заболеваний.

Центральным механизмом патогенеза бронхиальной обструкции при любом клинико-патогенетическом варианте БА является врожденная или приобретенная гиперреактивность и гиперчувствительность бронхов.

Гиперчувствительность - повышенная чувствительность рецепторов бронхов к низким дозам аллергенов и поллютантов.

Гиперреактивность бронхов - это повышенный, в отличие от нормы, ответ на аллергены или неспецифические агенты, характеризующийся снижением к ним порога чувствительности.

Различают несколько вариантов гиперреактивности:

1. Аллергическая гиперреактивность:

- опосредуют IgE - антитела к аллергену (I тип немедленной реакции);
- опосредуют IgG - антитела к аллергену (II и III типы немедленной реакции);
- опосредуют Т-лимфоциты с Т-клеточным рецептором (IV – реакция гиперчувствительности замедленного типа).

2. Псевдоаллергическая, неспецифическая гиперреактивность включает:

- дегрануляцию базофилов;
- альтернативную активацию комплемента;

- неспецифическую активацию моноцитов и Т-лимфоцитов, выделение цитокинов;
 - дисбаланс медиаторов (аспириновая астма).
3. Смешанная гиперреактивность (1+2.)

Результат реакций гиперреактивности и гиперчувствительности – хроническое, рецидивирующее, гиперергическое (аллергическое) воспаление дыхательных путей.

В таблице 2 представлены бронхоконстрикторные и дилатирующие медиаторы и рецепторы, участвующие в регуляции тонуса бронхов и ответственные за развитие бронхоконстрикции.

Таблица 2 – Бронхоконстрикторные и дилатирующие медиаторы и рецепторы

Дилататоры	Констрикторы
<i>Рецепторы</i>	
β_2 -адренергические	М-холинергические α -адренергические
Для вазоактивного кишечного пептида	Для вещества Р Для нейрокинина А
H_2 -гистаминовые	H_1 -гистаминовые Серотониновые
Для простагландина Е	Для тромбоцитактивирующего фактора Для простагландина F2a; D2; j-рецепторы (юстакпиллярные в легких)
Трахеобронхиальные	Ирритантные
Глюкокортикостероидные	Лейкотриеновые
<i>Медиаторы и нейротрансмиттеры</i>	
Адреналин	Ацетилхолин
Вазоактивный кишечный пептид	Вещество Р Нейтрокинины А и В Пептид, ассоциированный с геном кальцитонина (с GRP)
Простагландин Е	Простагландин F2a; D2
Гистамин через H_2 -рецептор	Лейкотриены С4, D4, Е4 Тромбоцитактивирующий фактор
Кортизол	Гистамин через H_1 -рецептор, серотонин

На поздних этапах течения БА происходят структурные изменения в дыхательных путях: фиброз, гипертрофия гладких мышц, пролиферация сосудов увеличение числа бокаловидных клеток и слизистых желез в подслизистом слое – ремоделирование бронхов. Прогрессирование этих процессов приводит к утяжелению астмы, ухудшению функции легких, снижению эффективности терапии.

3. КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В МКБ-10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, 2001) БА подразделяется по форме заболевания:

- J45.0. Аллергическая
 - аллергический бронхит
 - атопическая
 - экзогенная аллергическая
- J45.1. Неаллергическая
- J45.8. Смешанная (уточняется сочетание форм)
- J45.9. Неуточненная астма
- J46. Астматический статус

Классификации БА, предложенные школой клинических аллергологов и иммунологов России и Беларуси, в большей степени отражают гетерогенность БА. В 1977 г Федосеевым Г.Б. выделены следующие клинко-патогенетические варианты течения БА:

- атопический,
- инфекционно-зависимый,
- стероидозависимый,
- дизовариальный,
- аспириновый,
- БА физического усилия,
- нервно-психическая БА,
- холинергическая,
- адренергический дисбаланс,
- аутоиммунная БА.

Чучалиным А.Г. (2002) предложена классификация, подразделяющую БА по клинко-патогенетическим вариантам:

- атопическая,
- инфекционная,
- аспириновая,
- бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой,
- нутритивная (астма пищевого генеза),
- стероидозависимая.

Новиков Д.К., Новикова В.И. (1990-1994) выделяют формы БА:

- аллергическая (атопическая, экзогенная);
- неаллергическая (псевдоаллергическая):
 - экзогенная псевдоаллергическая (идиосинкразическая),
 - иммунодефицитная,

- эндогенная псевдоаллергическая (дисметаболическая)
 - дисгормональная,
 - астма физического усилия
 - аспириновая,
 - нервно-психическая,
 - холинергическая.

Фазы течения БА: обострение и ремиссия.

Обострение БА (приступы БА или острая БА) характеризуется эпизодами нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, или какой-либо комбинации перечисленных симптомов. Для обострения БА характерно снижение показателей функции легких - объемной скорости потока выдыхаемого воздуха за первую секунду (ОФВ₁) или пиковой скорости выдоха (ПСВ).

Пациенты с любой степенью тяжести БА могут иметь легкое, средней степени тяжести, тяжелое и жизнеугрожающее обострение (астматический статус). *Астматический статус* – эпизод острой дыхательной недостаточности вследствие тяжелого обострения БА («жизнеугрожающая астма», «жизнеугрожающее обострение БА»).

Ремиссия БА (межприступный период) характеризуется отсутствием как приступов БА, так и персистирующей бронхиальной обструкции, что достигается на фоне аллергенспецифической иммунотерапии (постиммунотерапевтическая ремиссия), фармакотерапии (фармакологическая), элиминации аллергенов и других триггеров (элиминационная).

В докладах экспертов GINA предложена классификация по уровню курабельности астмы – «контроль» над течением заболевания. Такой подход позволяет унифицировать противовоспалительную терапию БА, не делая различий даже между основными ее формами – атопической и неаллергической (псевдоаллергической).

Контроль над симптомами астмы означает устранение симптомов заболевания и будущих рисков - обострений, ухудшения функции внешнего дыхания (ФВД), побочных эффектов лекарственных средств (ЛС).

Различают *контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую БА* (таблица 3). Данную классификацию рекомендовано использовать в сочетании с оценкой клинического состояния пациента, а также с учетом риска и пользы изменения схемы лечения.

Подразделение БА *по степеням тяжести* согласно GINA (таблица 4) основано на оценке клинических признаков БА и данных обследований ФВД перед началом лечения (до назначения поддерживающей терапии).

Таблица 3 – Уровни контроля БА

Контроль симптомов астмы в предшествующие 4 недели		
Дневные симптомы наблюдались чаще 2 раз в неделю	Да	Нет
Ночные симптомы/ пробуждения из-за БА	Да	Нет
Потребность в лекарственных средствах для купирования симптомов чаще 2 раз в неделю	Да	Нет
Ограничения активности, вызванные симптомами астмы	Да	Нет
Ничего из перечисленного = хорошо контролируемая БА 1-2 из перечисленного = частично контролируемая БА 3-4 из перечисленного = неконтролируемая БА		

Таблица 4 – Классификация тяжести БА по клиническим признакам до начала терапии

<i>1. Интермиттирующая</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • симптомы болезни возникают реже 1 раза в неделю • ночные симптомы 2 раза в месяц или реже • нормальная ПСВ или ОФВ₁ >80% от должных величин • вариабельность показателей ОФВ₁ или ПСВ в течение суток менее 20% 	
<i>2. Лёгкая персистирующая</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • симптомы болезни возникают реже 1 раза в день • обострения могут влиять на физическую активность и сон • ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц • ПСВ или ОФВ₁ >80% от должных величин • вариабельность показателей ОФВ₁ или ПСВ в течение суток не более 30% 	
<i>3. Персистирующая средней степени тяжести</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ежедневные симптомы • ночные приступы чаще 1 раза в неделю • имеется потребность в ежедневном применении агонистов β_2-адренорецепторов короткого действия • обострения могут влиять на физическую активность и сон; • ПСВ или ОФВ₁ – 60-80% от должных величин • вариабельность показателей ОФВ₁ или ПСВ в течение суток более 30% 	
<i>4. Тяжёлая персистирующая</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • беспокоят ежедневные симптомы • частые ночные приступы • частые обострения • физическая активность ограничена • ПСВ или ОФВ₁ <60% от должных величин • суточная вариабельность показателей ОФВ₁ или ПСВ >30% 	

Если пациент уже *получает лечение, тяжесть течения БА можно определить по объему терапии, позволяющей хорошо контролировать симптомы заболевания.* Принципы ступенчатой терапии БА, рекомендованной GINA-2015, изложены в разделе 6.3. (см. стр.42-44).

Легкая БА – это астма, контроль над симптомами которой достигается при небольшом объеме терапии, соответствующей ступени 1-2.

Среднетяжелая БА – соответствует ступени 3 терапии астмы
Тяжелая БА – лечение соответствует 4-5 ступени («резистентная»
астма).

ВОЗ (2009) определены три типа тяжелой БА:

- *нелеченая тяжелая БА*;
- *трудно поддающаяся лечению БА* - вследствие плохой приверженности лечению, или неадекватной терапии, или наличия коморбидных состояний;
- *резистентная тяжелая БА*, контроль которой может поддерживаться только на максимально высоком уровне терапии или не достигается, несмотря на максимально высокий уровень терапии, то есть это *рефрактерная БА и ГКС-резистентная БА*.

К наиболее частым причинам, которые следует исключить перед постановкой диагноза «тяжелая астма» относятся: неправильная ингаляционная техника (до 80% случаев), низкая приверженность пациентов терапии (до 50% случаев), наличие аллергенов и др. триггеров в окружении пациента, сопутствующие заболевания (риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение и др.), воздействие неблагоприятных психосоциальных факторов.

Однако классификации, основанные только на тяжести течения или уровне контроля БА, плохо отражают возможные патогенетические механизмы заболевания и унифицируют лечение БА.

В большей степени ориентируют врача на *персонализированный подход к лечению* классификации, основанные на *определении фенотипа и эндотипа БА*, впервые введенные в GINA 2014-2015 гг.

Выделение *фенотипа БА* подразумевает группу или подгруппу пациентов, объединенных общими клиническими и/или биологическими признаками заболевания. Фенотип БА у каждого пациента формируется на основе генотипа под влиянием ряда внешних средовых факторов.

Выделяют несколько *биофенотипов*, отражающих *характер воспаления дыхательных путей* при БА (на основании исследования индуцированной мокроты):

- эозинофильная астма (до 50% БА у взрослых) - увеличено содержание в мокроте эозинофилов (>1-3%);
- нейтрофильная астма - увеличено в мокроте содержание нейтрофилов (>51-65%);
- смешанная астма - увеличено содержание в мокроте эозинофилов и нейтрофилов;
- малогранулоцитарная астма - нет повышения в мокроте эозинофилов и нейтрофилов (<1-3% эозинофилов и 51-65% нейтрофилов) - выявляется он методом исключения эозинофильного и нейтрофильного типов воспаления БА.

Предложена классификация, идентифицирующая *клинические фенотипы астмы*, основанные на особенностях течения и вариантах воспаления дыхательных путей:

- *Аллергическая астма*: пациенты с ранним началом атопической БА, наличием наследственной предрасположенности, других сопутствующих аллергических заболеваний (ринит, дерматит), признаков эозинофильного воспаления, хорошего ответа на глюкокортикостероиды.
- *Неаллергическая астма*: нет связи с аллергенами, воспаление нейтрофильное, эозинофильное или малогранулоцитарное, часто низкий ответ на глюкокортикостероиды.
- *Астма с поздним началом*: неаллергическая, возникает у взрослых, преимущественно у женщин, требует высоких доз глюкокортикостероидов, к которым может выявляться рефрактерность.
- *Астма с фиксированной бронхиальной обструкцией*: развивается у пациентов с длительно существующей астмой, ограничения ФВД связаны с ремоделированием бронхов.
- *Астма при ожирении*: пациенты, страдающие ожирением, имеют выраженные симптомы астмы, незначительное эозинофильное воспаление дыхательных путей.

Фенотипирование астмы проводят также с учетом значимых триггеров, выделяя: *вирус-индуцированную астму; аспириновую астму; астму физического усилия; астму, ассоциированную с курением; ожирением; гастроэзофагеальным рефлюксом; астму с ночным обструктивным апноэ.*

По дебюту заболевания выделяют *раннюю астму* (с детского возраста) и *позднюю*, по тяжести - *астму с частыми обострениями, астму с фиксированной бронхиальной обструкцией, астму тяжелого течения.*

Часто наблюдается сочетание нескольких фенотипов у одного пациента, а также трансформация одного фенотипа в другой.

Эндотип заболевания – это подтип болезни, определяемый интеграцией индивидуальных функциональных или патофизиологических механизмов. Эндотип БА может включать несколько фенотипов и, наоборот, специфический фенотип может присутствовать в нескольких эндотипах.

Молекулярные механизмы эндотипов БА активно изучаются. Выделяют: «*Th2-высокий*» эндотип (высокие уровни общего или специфического IgE, Th2-цитокинов, лейкотриенов, эозинофилия и др.), и «*Th2-низкий*» эндотип (низкий уровень IgE, нейтрофильное воспаление, возможно, активация реакций врожденного иммунитета и др.). Высокий уровень Th2 является предиктором раннего проявления атопии. Клинический фенотип с низким уровнем Th2 изучен в меньшей степени, дебютирует в позднем возрасте, выявляется у пациентов с инфекционной астмой и ожирением.

Дальнейшее изучение и идентификация фенотипов и эндотипов БА позволит оптимизировать патогенетическую терапию, определяющую клинический прогноз и исходы заболевания.

4. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Диагноз астмы может быть поставлен на основании симптомов заболевания и данных тщательно собранного анамнеза и аллергоанамнеза. По возможности диагноз БА должен быть установлен до назначения лечения.

Характерные симптомы астмы

- Приступы удушья (с затруднением выдоха), сухой кашель или продуктивный кашель с отхождением вязкой стекловидной мокроты, затрудненное дыхание, ощущение стеснения в груди, свистящее дыхание, одышка. Характерно наличие более чем одного из перечисленных симптомов.

- Приступообразный кашель расценивают как эквивалент приступа удушья – «кашлевой» вариант астмы - при наличии данных обследований, подтверждающих этот диагноз (повторные спирометрические исследования для выявления изменений ФВД, ингаляционные тесты для диагностики гиперреактивности дыхательных путей, обратимости обструкции).

- Симптомы различаются по интенсивности и частоте.

- Симптомы развиваются чаще в утреннее или ночное время, а также под действием триггеров (вирусные респираторные инфекции, физические нагрузки, контакт с аллергенами или неспецифическими раздражителями – холодный воздух, табачный дым, выхлопные газы и др.).

Анамнез включает оценку особенностей индивидуального развития пациента с детских лет, наличие перенесенных аллергических, инфекционных и других заболеваний, вредных привычек.

Историю заболевания изучают в хронологическом порядке от момента его появления.

Важнейшим методом диагностики является сбор *аллергологического анамнеза*. Выясняют следующее:

- Наследственную предрасположенность: наличие аллергических заболеваний у кровных родственников (отца и матери, а также их родственников, братьев, сестер, детей и внуков пациента). На наличие аллергических заболеваний у кровных родственников указывают от 40 до 80% пациентов.
- Перенесенные ранее аллергические заболевания (перечислить какие и когда).
- Влияние окружающей среды на течение заболевания: климата, погоды и физических факторов (охлаждение, перегревание, облучение и др.); сезонности (лето, зима, осень, весна – точное время); местонахождения

(дома, на работе, на улице, в лесу, поле); времени суток (днем, ночью, утром).

- Влияние бытовых факторов: жилища (наличие сырости в деревянном, каменном доме; контакта с животными, птицами, кормом для рыб и др.; коврами, одеждой, постелью, перьевыми подушками, мягкой мебелью, книгами, газетами); косметических и стиральных веществ и средств от насекомых.
- Связь обострений БА: с простудными заболеваниями (ангинами, ринитами, бронхитами, пневмониями), заболеваниями желудка, кишечника, печени, почек, сердца и других органов, туберкулезом, сахарным диабетом и др., с менструацией, беременностью, послеродовым периодом, с вредными привычками (курение, употребление алкоголя, наркотиков).
- Влияние условий работы и их изменения на протяжении жизни: наличие профессиональных вредностей (жидких, газообразных, пыли, смол).
- Реакции на введение различных лекарственных средств (антибиотиков, витаминов и др., сывороток и вакцин.), какие и когда.
- Связь заболевания с приемом определенной пищи (молока, яиц, рыбы, цитрусовых, напитков и др.), какие и когда.
- Улучшение или ухудшение течения заболевания от применявшейся терапии (бронхолитиков, глюкокортикостероидов, иммунотерапии и др.).
- Возможность улучшения самочувствия при элиминации аллергенов (во время отпуска, командировки, в гостях, дома, на работе и др.).

Объективные данные

- При аускультации лёгких с обеих сторон выявляют жесткое дыхание, диффузные свистящие хрипы экспираторного (\pm инспираторного) характера, тахипноэ.
- В период ремиссии и при отсутствии осложнений БА, а также при контролируемом течении БА аускультативная симптоматика заболевания может отсутствовать.

Инструментальные обследования

1. *Оценка функции внешнего дыхания* (взрослые и дети старше 5-6 лет, у детей младше 5 лет - компьютерная бронхофонография).

Наиболее информативные показатели функции внешнего дыхания (*спирометрическое исследование*):

- $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха в первую секунду;
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость;
- Индекс Тиффно – соотношение $ОФВ_1/ ФЖЕЛ$;
- ПСВ – пиковая скорость выдоха;
- $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ – максимальная скорость выдоха на уровне бронхов крупного, среднего и мелкого калибра.

Для обструкции характерно:

- снижение ОФВ₁ ниже 80% от должного;
- нормальные показатели ФЖЕЛ вплоть до поздних стадий ХОБЛ, когда будет наблюдаться их снижение;
- снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ (норма для взрослых - 75-80%; для детей – 90%).

Нормальные показатели спирометрии не исключают диагноз астмы. Рекомендуется повторное проведение спирометрии, что наиболее информативно для выявления variability обструкции.

2. *Наличие обратимости бронхиальной обструкции, характерной для БА,* определяют с помощью бронхоторных тестов (с β_2 -агонистами – сальбутамолом, фенотеролом). По возможности за 4 часа до проведения теста должны быть отменены β_2 -агонисты короткого действия и за 15 часов - β_2 -агонисты длительного действия.

Использование бронхоторных тестов для диагностики астмы наиболее целесообразно у пациентов с наличием бронхиальной обструкции. В период ремиссии заболевания и при отсутствии осложнений БА спирометрические показатели и показатели ПСВ пациента могут соответствовать норме. В этом случае отсутствует резерв улучшения этих параметров после ингаляции бронхолитика.

Обратимость бронхов после бронхолитика может отсутствовать во время сильного обострения астмы или на фоне респираторной инфекции.

Доказательства обратимости обструкции после ингаляции бронхолитика, характерные для БА:

- увеличение ОФВ₁>12% и >200 мл от исходного, выявляемое через 10-15 минут после ингаляции 200-400 мкг сальбутамола (или 2,5 мг препарата через небулайзер); у детей увеличение ОФВ₁>12% от должного;
- увеличение ОФВ₁>12% и >200 мл (или ПСВ>20%) от исходного через 4 недели после пробного курса стандартной терапии, соответствующей степени тяжести БА (см. стр. 42-44).

Альтернативный вариант терапии: 6-8 недельный курс иГКС в дозе, эквивалентной 200 мкг беклометазона 2 раза в день. У пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией может иметь место частичная резистентность к иГКС. В этом случае более предпочтительно использование пробы с пероральным преднизолоном в дозе 30 мг/сут в течение 2 недель. Если нет значительной обратимости бронхиальной обструкции (ОФВ₁>400 мл), и пробное лечение не дает результата, следует продолжить дальнейшее обследование пациента для уточнения диагноза.

3. *Выявление variability обструкции, характерной для БА*

- Variability показателя ОФВ₁>12% и >200 мл между визитами к врачу (при отсутствии респираторной инфекции), у детей variability ОФВ₁ >12%.

- Вариабельность показателей ПСВ более чем на 10% (у детей >13%) при выполнении измерений дважды в день в течение 2-х недель. Мониторирование ПСВ производят путем 3-х измерений в утренние и вечерние часы, более частые измерения улучшают оценку показателя. Расчет производят по формуле: $\frac{\text{наиболее высокое значение показателя} - \text{наименьшее значение ПСВ}}{\text{среднее значение самого высокого и низкого показателей}} \times 100$.

Исследование ПСВ более применимо для пациентов с уже установленным диагнозом астмы, чем для первичной постановки диагноза. Имеет важное значение для диагностики профессиональной астмы.

4. *Подтверждение гиперреактивности бронхов* значительно повышает достоверность диагноза БА, особенно у пациентов с нормальной легочной функцией. Гиперреактивность бронхов выявляется посредством *ингаляционных тестов с гистамином, метахолином, вдыханием гипо- или гипертонических растворов натрия хлорида, маннитола, подозреваемых аллергенов*. Тесты считают положительными при снижении $ОФВ_1$ на 20% и более от исходного уровня после ингаляции метахолина, гистамина, аллергена, и на 15% и более после ингаляции маннитола, гипертонического раствора, гипервентиляционной пробы. Все перечисленные тесты являются высокочувствительными, отрицательные их результаты свидетельствуют об отсутствии БА.

Для выявления *послеагрузочного бронхоспазма* используется тест с физической нагрузкой, положительный ответом считают падение $ОФВ_1 > 10\%$ и > 200 мл от исходного, у детей - падение $ОФВ_1 > 12\%$ от должного или ПСВ $> 15\%$.

5. *Рентгенография или компьютерную томографию органов грудной клетки*. Используют с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями дыхательной системы, выявления осложнений БА (эмфиземы, пневмосклероза, ателектазов и пр.), а также обнаружения деформаций грудины, кифоза грудного отдела позвоночника.

6. *Рентгенография околоносовых пазух*. Исследование позволяет выявить патологию носа и околоносовых пазух, сопутствующую БА (ринит, синусит, полипоз носа и пазух).

7. *ЭКГ*. Используется для выявления сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, осложнений со стороны сердца при БА (лёгочное сердце, сердечная недостаточность, дистрофия миокарда, аритмия).

8. *Бронхоскопия*. Проводят с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей.

Лабораторные обследования

1. Обязательные:

- Общий анализ крови (возможно наличие эозинофилии в период обострения).

- Общий анализ мокроты (наличие клеток воспаления - эозинофилов, нейтрофилов, спиралей Куршмана, кристаллов Шарко—Лейдена).
- Бактериологическое исследование мокроты и определение чувствительности микрофлоры дыхательных путей к антибиотикам.

2. *Дополнительные* лабораторные исследования проводят для установления степени тяжести БА, ее осложнений, а также для выявления осложнений противоастматической терапии:

- Исследование газового состава артериальной крови. При тяжелом обострении астмы $P_aO_2 < 60$ мм рт. ст., P_aCO_2 в норме (36-45 мм.рт.ст.) или повышен.
- Степень насыщения гемоглобина артериальной крови O_2 (сатурация крови кислородом) может снижаться. В норме – $SatO_2$ у взрослых – 93-95%, у детей - 94-98%.
- рН крови при тяжелом обострении БА обычно в норме, реже отмечают алкалоз. В тяжёлых случаях развивается метаболический и респираторный ацидоз, $pH < 7,35$.
- Определение белковых фракций в сыворотке крови.
- Определение уровня IgA, IgM, IgG в сыворотке крови.
- Определение концентрации кортизона, адренкортикотропного гормона - для пациентов, получающих ГКС системного действия.

Аллергологическое обследование

- Кожные пробы позволяют выявить причинно-значимый аллерген. Кожное тестирование проводит аллерголог-иммунолог в условиях специализированного стационара или кабинета только вне обострения заболевания. В случае расхождения данных анамнеза и результатов кожного тестирования выполняют провокационные тесты с аллергенами.
- Лабораторные аллергологические тесты являются дополнительным исследованием для установления формы БА. Тесты позволяют выявить атопию и сенсibilизацию к аллергену. Используют высокочувствительные тесты связывания антител – радиоаллергосорбентный тест и иммуноферментный анализ, с помощью которых определяют антитела в сыворотке крови и секретах, а также сенсibilизацию к аллергенам.

Консультации специалистов

- Консультация оториноларинголога показана для выявления сопутствующей БА патологии носа и околоносовых пазух (ринит, полипозный ринит, синусит, искривление перегородки носа, др. анатомические дефекты костей носа).
- Консультация пульмонолога необходима для диагностики других заболеваний дыхательной системы.

Диагностические критерии различных форм бронхиальной астмы

БА – гетерогенное заболевание. Определение формы заболевания основано на клинико-anamnestических данных, результатах обследований.

Формы БА различаются по триггерам (неинфекционные аллергены, инфекционные аллергены, химические вещества, физические факторы, стресс), по патогенетическим механизмам (иммунные, неиммунные), по клиническим проявлениям, по эффективности лечения.

Атопическая бронхиальная астма

- Имеется наследственная предрасположенность к аллергии.
- Пароксизмальное течение болезни: резкое обострение при контакте с аллергенами и быстро наступающая ремиссия при их элиминации.
- Сенсibilизация к аллергенам, выявленная посредством кожных и провокационных тестов.
- Наличие специфических IgE-антител.
- Взаимосвязь клинико-anamnestических данных и результатов специфического обследования.
- Умеренная эозинофилия крови, мокроты, секретов и других биологических жидкостей и выделений.
- Наличие сопутствующих аллергических заболеваний (ринит, атопический дерматит и др.).
- Эффективна аллергенспецифическая иммунотерапия, антимадиаторные ЛС.

Атопическая пыльцевая бронхиальная астма

- Симптомы БА совпадают с периодом пыления растений определенной климато-географической зоны (в Беларуси и Европейской части России - весенний, летний, летне-осенний).
- Часто астма сочетается с сезонным аллергическим ринитом, аллергическим конъюнктивитом.
- Резкое обострение в зеленой зоне города, в сельской местности, в сухую ветреную погоду.
- Уменьшение симптомов в дождливую погоду, их полное исчезновение при выезде в другие климатические регионы.
- Вне периода пыления наступает ремиссия заболевания.
- Возможны реакции на пищевые продукты растительного происхождения и ЛС из растительного сырья, обусловленные общими антигенными детерминантами пищи, частей растений и пыльцы.

Атопическая бытовая бронхиальная астма

- Наиболее распространенный вариант атопической БА - наблюдается у 85% пациентов.
- Индукторы-аллергены: домашняя пыль, микрочлещи домашней пыли рода дерматофагоидов, перо подушки, библиотечная пыль, эпидермальные аллергены, плесневые грибы.

- Начало БА в молодом возрасте.
- Приступ астмы развивается в течение часа после контакта с аллергеном (пребывание в сырой квартире, в загородном доме), быстро купируется бронхолитиками.
- Выражен эффект элиминации, характерны длительные ремиссии.

Атопическая эпидермальная бронхиальная астма

- Индукторы-аллергены: шерсть и эпидермис животных.
- Симптомы БА развиваются при уходе за животными, пребывании в доме, где находятся животные, контакте с изделиями из шерсти.
- Часто астме предшествуют аллергический ринит, конъюнктивит.

Атопическая пищевая бронхиальная астма

- Встречается чаще у детей, связана с сенсибилизацией к белкам коровьего молока, рыбе, яйцам, цитрусовым.
- Характерна поливалентная сенсибилизация – к пищевым аллергенам, аллергенам домашней пыли, клещевым, лекарственным аллергенам.
- Симптомы астмы сочетаются с острыми аллергическими реакциями – крапивницей, ангионевротическим отеком, диспепсическими явлениями.
- При замедленной реакции на пищевые аллергены клинические проявления развиваются в течение 8-12 и более часа после приема пищевого продукта.
- Периоды длительной ремиссии сменяются внезапным обострением.
- Выраженные эксудативные проявления - большое количество бронхиального секрета.
- Эффект элиминации наблюдается после 3-5 дней голодания.
- Положительные провокационные пероральные тесты с пищевыми аллергенами.

Инфекционная БА

1. Инфекционно-аллергическая

- В основе патогенеза лежат иммунологические механизмы: гиперчувствительность немедленного и замедленного типа к инфекционным аллергенам.
- Индукторы-аллергены: бактерии, вирусы, грибы, паразиты.
- Наибольшее число заболевших – люди среднего возраста.
- Аллергическая наследственность встречается реже, чем при атопии.
- В анамнезе - рецидивирующие инфекции, вызванные вирусами, бактериями, грибами и пр.
- Приступ удушья развивается постепенно, носит затяжной характер, обострение астмы чаще среднетяжелое или тяжелое.
- Течение БА среднетяжелое или тяжелое, чаще развиваются осложнения.
- Выявляется сенсибилизация к инфекционным аллергенам.

- Кожные и лабораторные тесты с неинфекционными аллергенами отрицательные, не характерен синдром элиминации.
- Повышенный уровень эозинофилии крови и мокроты.

2. Иммунодефицитная (инфекционно-опосредованная)

- Основа патогенеза: наличие местного или общего иммунодефицита.
- Триггеры: продукты бактерий, вирусов, грибов, паразитов.
- Обнаруживаются клинико-лабораторные признаки инфекции (лейкоцитоз, лихорадка, в мокроте – бактерии $> 10^6$ /мл, грибы > 100 /мл).
- Непродолжительная ремиссия, частые рецидивы инфекций (преимущественно с локализацией в области верхних и нижних дыхательных путей).
- Рентгенологические признаки инфекционного воспаления в легких.

Аутоиммунная БА

- Возникает в результате сенсибилизации к антигенам лёгочной ткани, встречается у 0,5-1% пациентов с БА.
- Нередко наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний.
- Тяжелое непрерывно рецидивирующее течение астмы.
- Ранняя гормональная зависимость и стероидная резистентность.
- Наличие выраженных осложнений глюкокортикостероидной терапии.
- Наличие аутоантител к эпителиальному антигену, снижение в крови уровня комплемента, повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов и активности кислой фосфатазы в сыворотке крови, возможно повышение концентрации интерлейкина-17 в слюне (является эффекторным цитокином, продуцируемым Th17-клетками, ответственными за развитие аутоиммунных заболеваний).

Аспириновая астма

- Характерна триада клинических симптомов: приступы удушья, персистирующий ринит с возможной трансформацией в полипозный риносинусит, непереносимость ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).
- Нередко выявляются полипы слизистой оболочки желудочно-кишечного и урогенитального тракта.
- Положительные провокационные тесты с аспирином (пероральный или ингаляционный).
- Иногда выявляется сенсибилизация к различным аллергенам, т.е. развивается смешанная форма БА.
- Течение заболевания средней тяжести или тяжёлое.
- Клинические симптомы непереносимости НПВС возникают в период от нескольких минут до 1-2 ч после приема лекарственного средства. Развиваются приступ удушья, яркие симптомы ринита (ринорея, чиханье, заложенность носа), гиперемия кожи шеи и головы, иногда шок, потеря сознания, остановка дыхания.

- Обострение аспириновой астмы могут вызвать продукты, содержащие естественные и синтетические салицилаты: яблоки, абрикосы, апельсины, лимоны, сливы, персики, красная и черная смородина, вишня, малина, земляника, клюква, изюм, вино, напитки из корнеплодов, газированные напитки, а также все продукты, окрашенные тартразином, или содержащие консерванты, подобные аспирину (желе, мороженое, маргарин, сливочное масло, сыры, мясные и рыбные консервы, торты, пирожные, мармелад и др.).

Бронхиальная астма физического усилия

- Бронхоконстрикция, вызываемая физической нагрузкой, является единственным проявлением бронхиальной астмы (постнагрузочный бронхоспазм при любом другом варианте БА чаще всего связан с недостаточностью поддерживающей терапии).
- Положительная провокационная проба с физической нагрузкой - снижение ОФВ₁ более чем на 10% и > 200 мл от исходного показателя.

Холинергическая бронхиальная астма

- Возникает чаще у пожилых людей.
- Нарушение бронхиальной проходимости преимущественно на уровне крупных и средних бронхов, что сопровождается обилием сухих хрипов над всей поверхностью легких.
- Наличие бронхореи - слизистая, пенистая мокрота («влажная астма»).
- Приступы провоцируют физические нагрузки, вдыхание холодного воздуха, резкие запахи.
- Системные проявления гиперваготонии: преимущественно ночные приступы и кашель, повышенная потливость, синусовая брадикардия, аритмии, артериальная гипотония, сочетание астмы с язвенной болезнью.
- Повышение уровня ацетилхолина и снижение уровня холинэстеразы в сыворотке крови.

Стероидозависимая астма и стероидрезистентная астма

- Стероидозависимая БА - тяжелая астма, контролируемая только с помощью пероральных ГКС, к действию которых пациенты относительно резистентны.
- Возможен синдром Иценко-Кушинга: пастозное лицо, рубец щек, гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей с сопутствующим миопатическим синдромом, отложение жира в области живота и грудной клетки, остеопороз, патологические переломы, нарушение углеводного обмена с появлением признаков диабета, повышение артериального давления, развитие катаракты, стероидного васкулита, нарушения менструального цикла и др.

- Стероидная зависимость чаще наблюдается при аутоиммунной, инфекционной, аспириновой астме, или сочетании фенотипов БА, наличии поливалентной аллергии.
- *Стероидорезистентная астма* - ОФВ₁ не повышается более чем на 12% в ответ на ингаляцию β₂-агониста после 1-2-х недельного перорального приема преднизолона в дозе 40 мг в сутки. Снижается способность лимфоцитов адекватно реагировать на кортизол. Встречается у 1 больного из 1000 или 10 000 пациентов с БА.
- Диагностические исследования: определение уровня суммарных 11-оксикортикостероидов и/или кортизола в плазме крови, концентрации 17-оксикортикостероидов и кетостероидов в моче, суточный клиренс кортикостероидов, поглощение кортизола лимфоцитами и/или количество глюкокортикоидных рецепторов в лимфоцитах, малый дексаметазоновый тест.

Профессиональная БА

- Анамнез: возникает после работы во вредных условиях (известны более 400 веществ, способствующих возникновению БА).
- Различают 3 формы профессиональной БА: аллергическая: IgE-зависимая и не-IgE-зависимая; неаллергическая (ирритантная, псевдоаллергическая) – острая и подострая; смешанная - аллергическая и неаллергическая.
- Производственные агенты, способные вызвать развитие профессиональной БА подразделяют на 2 группы: сенсибилизирующие вещества с высокой молекулярной массой и с низкой молекулярной массой (таблица 5).
- *Атопическая профессиональная БА* развивается у лиц с наследственной предрасположенностью; выявляются IgE-антитела и положительные кожные пробы с аллергенами; характерно быстрое исчезновение симптомов после элиминации аллергенов.
- *Аллергическая профессиональная БА* развивается у лиц с неатопической конституцией. Это не IgE-зависимая астма, а обусловленная IgG-антителами. В иммунный процесс при аллергической форме астмы вовлекаются также Т-лимфоциты. Характерен период сенсибилизации – более 5 лет работы во вредных условиях, положительные результаты аллергологического обследования.
- Аллергической профессиональной астмой заболевает небольшое число работников предприятия.
- Часто симптомам БА предшествуют аллергический ринит и аллергический конъюнктивит.
- Характерно появление первых симптомов астмы после латентного периода (в среднем от 2-х до 5 лет). Не имеет решающего значения стаж работы в контакте с аллергенами, а также превышение допустимого

уровня вредности (сенсibilизировать могут даже небольшие концентрации аллергена).

- Чаще всего симптомы астмы появляются уже в начале рабочего дня (немедленная реакция) и уменьшаются после работы, полностью исчезают в выходные дни и во время отпуска. Возможен двухфазный ответ (немедленный и отсроченный) - начало ухудшения самочувствия наступает через 4-6 ч, пик – через 8-10 ч, спад - после 24-48 часов. При изолированном позднем ответе (чаще вызывают агенты низкого молекулярного веса) - симптомы наблюдаются в конце рабочей смены или даже после нее.

Таблица 5 – Основные причинные факторы профессиональной астмы

Химические вещества	Профессиональная деятельность, связанная с риском развития БА
<i>Химические вещества с низким молекулярным весом</i>	
Изоцианаты (толуен-диизоцианат, нафтален-диизоцианат и др.)	Производство полиуретанов, кровельщики
Ангидриды (фталиевая кислота, триметилиновы ангидрид и др.)	Производство красок, пластика, резины, эпоксидных смол
Металлы (соли хрома, платины, сульфат никеля)	Химические производства и металлообрабатывающая промышленность
Медикаменты (β-лактамы антибиотиков, динитраты пиперазина, органические фосфаты)	Фармацевты, медсестры, врачи, работники сельского хозяйства
Прочие соединения (формальдегид, поливинилхлорид, этилен оксид)	Лабораторные работники, текстильщики, маляры, строители
<i>Химические вещества с высоким молекулярным весом</i>	
Белки животного происхождения (домашних животных, птиц)	Работники сельского хозяйства, ветеринары, лабораторные работники
Растительные протеины (мука, зерновая пыль, кофейные бобы, табачная пыль, хлопок, чай)	Работники сельского хозяйства, работники пищевой промышленности, текстильщики
Древесная пыль (красный кедр, дуб)	Столяры, работники мебельной, деревообрабатывающей промышленности
Краски (антраквинон, кармин, парафенилдиамин)	Красильщики ткани и меха, работники парфюмерной промышленности, парикмахеры
Шлаки, летучие соединения (канифоль, соединения припоя)	Паяльщики, электрики
Энзимы (экстракт панкреатина, папаин, трипсин, бромелин, пектиназа)	Работники фармации, пищевой промышленности, производства пластмасс, моющих средств
Латекс, синтетические каучуки	Медицинские, ветеринарные работники, работники резинового производства

- *Неаллергическая (острая) ирритантная профессиональная астма* – это острое повреждение дыхательных путей - синдром реактивной

дисфункции (reactive airway dysfunctions syndrome - RADS) или астма, индуцированная ирритантами. Вызывается однократным воздействием *высоких концентраций* производственных летучих и газообразных соединений. Латентный период отсутствует, нет сенсibilизации к профессиональным агентам.

- *Неаллергическая (псевдоаллергическая) подострая профессиональная астма* - другие формы неспецифической астмы. Многократное вдыхание низких концентраций веществ, присутствующих на рабочем месте, может приводить к нарастанию неспецифической гиперреактивности бронхов. Пути включения неиммунологических механизмов являются активация системы комплемента, блокировка β -адренорецепторов под действием низкомолекулярных соединений, либерация гистамина.
- Для полного исчезновения симптоматики профессиональной астмы иногда требуются недели отстранения от работы.

Диагностика профессиональной астмы включает:

- Сбор профессионального анамнеза, маршрута, оценка санитарно-гигиенических условий труда.
- Мониторинг ПСВ и ОФВ₁ на рабочем месте и вне работы на протяжении 2-х недель, при этом, первая неделя не должна быть рабочей. Частота измерений показателей ФВД - 4 раза в день: перед работой, в середине рабочего дня или при ухудшении состояния, после работы, перед сном.
- Выявление неспецифической гиперреактивности бронхов с помощью провокационных ингаляционных тестов (с метахолином, гистамином или др.).
- Ингаляционные провокационные тесты с промышленными аллергенами на рабочем месте.
- Кожные пробы с подозреваемыми аллергенами, радиоаллергосорбентный тест и иммуноферментный анализ с целью выявления специфических антител.

Критерии диагностики профессиональной астмы:

- усиление симптомов БА под воздействием профессиональных факторов у пациентов с установленным диагнозом БА в течение 2-х лет;
- впервые развившиеся симптомы БА в течение 24 ч после экспозиции высоких доз газа, токсических паров и др. с сохранением симптомов не менее 3-х месяцев;
- изменение ОФВ₁ и ПСВ при серийных измерениях в течение суток с усилением бронхообструкции во время работы;
- вариабельность неспецифической гиперреактивности бронхов на работе и во время отдыха;
- положительные тесты со специфическими агентами.

5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз БА, установленный на этапе первичного звена, при дальнейшем обследовании не подтверждается у 25-35% пациентов. В случае, когда пациент уже получает терапию, но диагноз БА требует уточнения, предложен диагностический алгоритм, основанный на определении исходного состояния пациента и оценке показателей ФВД (таблица 6).

Таблица 6 – Подтверждение диагноза БА на фоне проводимой терапии

Статус пациента	Диагностические мероприятия, лечебная тактика
Имеется вариабельность респираторных симптомов и показателей ФВД	Диагноз бронхиальной астмы подтвержден
Имеется вариабельность респираторных симптомов, нет вариабельности показателей ФВД	<ul style="list-style-type: none"> • Тесты с ингаляцией β_2-агониста для выявления обратимости бронхиальной обструкции. Если тест отрицательный, рассматривается альтернативный диагноз. • Если $ОФВ_1 > 70\%$ от должного проводится провокационный ингаляционный тест (с метахолином, гистмином или др.). При отрицательном тесте - снижение терапии (иГКС на 25-50%, или отмена антилейкотриенов, β_2-агонистов длительного действия) на срок 2-4 недели, после чего проводится повторная оценка: <ul style="list-style-type: none"> ○ если отмечается усиление симптомов и снижение показателей ФВД, то это свидетельствует в пользу БА. ○ если нет динамики показателей, рассматривается вопрос о прекращении поддерживающей терапии, повторное обследование ч/з 2-3 недели, далее наблюдение за пациентом в течение 12 месяцев. • Если $ОФВ_1 < 70\%$ от должного - усиливают терапию на срок 3 месяца, после чего проводится повторная оценка состояния пациента и ФВД. Если нет динамики этих показателей, рассматривается альтернативный диагноз.
Немногочисленные респираторные симптомы, нормальные показатели ФВД, нет вариабельности показателей	<ul style="list-style-type: none"> • Тесты с ингаляцией β_2-агониста для выявления обратимости бронхиальной обструкции. Если тест отрицательный, рассматривается альтернативный диагноз. • Снижают поддерживающую терапию на 2-4 недели: <ul style="list-style-type: none"> ○ если отмечается усиление симптомов и снижение показателей ФВД, то это свидетельствует в пользу диагноза БА; ○ если симптомы астмы не усилились или нет изменений ФВД, рассматривается вопрос о прекращении поддерживающей терапии, повторное обследование ч/з 2-3 недели, далее наблюдение за пациентом в течение 12 месяцев.
Персистирующее затруднение дыхания, стойкое ограничение скорости воздушного потока	Усиление терапии на срок 3 месяца. Если через 3 месяца нет динамики симптомов астмы и ФВД, проводится дальнейшее обследование с целью уточнения диагноза БА в сочетании с ХОБЛ

Дифференциальную диагностику БА проводят со следующими заболеваниями:

- ХОБЛ. Астма и ХОБЛ могут сочетаться, что получило в англоязычной литературе название «ACOS - Asthma-COPD overlap syndrome» - синдром сочетания или перекреста БА и ХОБЛ. Наиболее часто такое сочетание наблюдается у курильщиков и людей пожилого возраста, имеет прогрессирующее течение, осложнения возникают чаще, чем при БА или ХОБЛ по отдельности. Основные диагностические критерии и тактика ведения таких пациентов впервые изложены в документе GINA-2014 (www.ginasthma.org).
- Другие заболевания, напоминающие БА: обструкция верхних дыхательных путей и аспирация инородных тел, дисфункция голосовых связок, гипервентиляционный синдром и панические атаки, пневмоторакс, тромбоэмболия лёгочной артерии, трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный стеноз гортани), аллергический бронхолёгочный аспергиллёз и другие лёгочные эозинофилии, экзогенный аллергический и фиброзирующий альвеолит, муковисцидоз, саркоидоз, коллагенозы, эозинофильная пневмония, экссудативный плеврит, облитерирующий бронхолит, бронхоэктазы, ателектазы, внелегочные заболевания (левожелудочковая недостаточность, пороки сердца), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

6. ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Основные цели лечения:

- полное устранение или значительное уменьшение клинических симптомов бронхиальной астмы,
- оценка и устранение факторов риска неблагоприятных исходов БА.

Терапия БА является комплексной и включает:

- *Медикаментозное лечение:*
 - купирование приступов удушья;
 - купирование обострений БА;
 - профилактика обострений астмы: поддерживающая (базисная) терапия, аллергенспецифическая иммунотерапия при аллергической БА и др.).
- *Немедикаментозное лечение:*
 - элиминационный (гипоаллергенный) режим;
 - диетотерапия;
 - спелеотерапия;
 - дозированные физические нагрузки;
 - акупунктура;
 - климатотерапия.

- *Обучение пациентов:* обеспечение пациента информацией об астме, письменными рекомендациями по лечению, навыками оказания самопомощи, обучение правильной технике ингаляций и др.

Оценка факторов риска неблагоприятных исходов астмы проводится с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями. Потенциальные факторы риска обострений БА приведены в разделе 6.4.

К факторам риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей относят: недостаточность терапии иГКС, низкий исходный ОФВ₁, курение или профессиональные воздействия, хроническую гиперсекрецию слизи, эозинофилию крови.

Факторами риска развития побочных эффектов ЛС являются: частое применение пероральных ГКС, длительное применение высоких доз иГКС, применение ингибиторов цитохрома Р450, неправильная техника ингаляции (местные реакции).

6.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

При приступах удушья используют следующие ЛС:

- β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол);
- β_2 -агонисты длительного действия с быстрым началом действия (формотерол) – только для пациентов, получающих иГКС;
- фиксированные комбинации иГКС (будесонид, беклометазон, мометазон, флутиказона пропионат) + формотерол - режим единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов;
- ингаляционные холинолитики быстрого действия (ипратропиума бромид, тровентол);
- комбинированные бронходилататоры, включающие β_2 -агонисты короткого действия и ингаляционные холинолитики (фенотерол+ипратропия бромид, сальбутамол+ипратропия бромид);
- теофиллины короткого действия (в/в, пероральные);
- системные ГКС (в/в, пероральные).

β_2 -агонисты короткого действия

Лекарственными средствами выбора для купирования симптомов БА являются короткодействующие β_2 -агонисты (уровень доказательности А): **сальбутамол (торговые названия – Сальбутамол, Вентолин, Саламол эко и др.), фенотерол (Беротек).**

β_2 -агонисты короткого действия могут быть использованы также для предупреждения приступа удушья, провоцируемого физической нагрузкой, контактом с аллергенами, триггерами.

Тактика применения короткодействующих β_2 -агонистов:

- Основной путь введения – ингаляционный. Для купирования приступа удушья используют 2 дозы препарата. Начало действия наступает через 1-3 минуты, максимум действия – через 15-30 минут (сальбутамол) или 45 минут (фенотерол), длительность действия – 4-6 часов (сальбутамол) или 5-6 часов (фенотерол).
- При применении β_2 -агонистов короткого действия по потребности 4 и более раз в сутки снижается длительность действия ЛС.
- Важно помнить, что частое или растущее использование β_2 -агонистов короткого действия указывает на неадекватность проводимой базисной терапии ($>1 \times 200$ доз/месяц).
- Для доставки ЛС используются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), порошковые ингаляторы и небулайзеры. При стабильном течении БА предпочтительны дозированные и порошковые ингаляторы. Небулайзеры рекомендуются при лечении обострений БА, тяжелом течении болезни у пациентов, испытывающих трудности при применении других систем доставки ЛС. Ингаляции с помощью небулайзера или дозированного ингалятора со спейсером (резервуарная камера) увеличивают дыхательный объем и устраняют неточность асинхронного вдоха.
- *Пероральные формы* короткодействующих β_2 -агонистов назначают только пациентам, которые не способны принимать ингаляционные формы, так как они имеют более позднее начало действия (через 20-30 минут), менее активны и вызывают больше побочных эффектов.
- *Парентеральные β_2 -агонисты* назначают при обострении БА, которое является частью системной анафилактической реакции; нарушении сознания, остановке дыхания, кровообращения; рефрактерности к ингаляционным β_2 -агонистам (например, при отеке слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции мокроты, что препятствует проникновению аэрозоля в мелкие бронхи).
- Потенцирование бронходилатирующего действия наблюдается при комбинировании β_2 -агонистов короткого действия с холинолитическими лекарственными средствами, ингаляционными ГКС, кромонами, теофиллином.
- *Побочные эффекты β_2 -агонистов:* тахикардия (но не повышение АД), увеличение сердечного выброса, тремор, гипокалиемия. При использовании парентеральных форм β_2 -агонистов побочные эффекты ярко выражены, а потому их введение не рекомендовано пациентам старше 40 лет, а также имеющим сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.
- Контроль за безопасностью лечения β_2 -агонистами: мониторинг ЭКГ (продолжительность интервала QT не должна увеличиваться более чем на 15%) и определение калия в сыворотке крови.

β₂-агонист длительного действия с быстрым началом действия - формотерол (Фортикс, Форадил, Оксис). Формотерол ингаляционно 9-18 мкг (турбухалер, порошок 9 мкг/доза) или 12-24 мкг (аэролайзер, порошок 12 мкг/доза) 2 раза в сутки.

Формотерол обладает быстрым началом действия и может использоваться для купирования приступа удушья у пациентов, получающих иГКС.

Монотерапия формотеролом в качестве ЛС неотложной помощи не рекомендуется, поскольку его применение (равно как и монотерапия сальметеролом - β₂-агонистом длительного действия с постепенным началом бронхолитического действия) у некоторых пациентов увеличивало риск смерти от тяжелых астматических осложнений.

ЛС, содержащие фиксированные комбинации иГКС (будесонид, беклометазон, мометазон, флутиказона пропионат) + формотерол могут использоваться для купирования симптомов БА в максимальной дозе формотерола 72 мкг/сут.

Применение фиксированной комбинации в режиме единого ингалятора (регулярно и по потребности) показано пациентам старше 18 лет с недостаточным контролем БА и необходимостью час β₂-агонистов короткого действия на 3-4 ступени терапии БА.

При применении такой стратегии не выявлено повышения риска смертельных исходов, напротив, показано снижение риска тяжелых нежелательных эффектов вследствие БА.

Антихолинергические препараты

- Для купирования приступа удушья используют антихолинергические препараты быстрого действия:
 - **Ипратропиума бромид (Атровент)**, дозированный ингалятор, 20 мкг/доза, раствор для небулайзерной терапии).
 - **Окситропиума бромид (Оксивент)**, дозированный ингалятор, 100 мкг/доза).
 - **Тривентол** (дозированный ингалятор, 40 мкг/доза, 80 мкг/доза).
- Фиксированные комбинации М-холинолитиков с β₂-агонистами короткого действия:
 - **Ипратропиума бромид+фенотерол (Беродуал)**, дозированный ингалятор, 20/50 мкг/доза, раствор для небулайзерной терапии).
 - **Ипратропиума бромид+сальбутамол (Комбивент)**, раствор для небулайзерной терапии);
 - **Сальбутамол гемисукцинат+тривентол** (на стадии разработки в РФ).
- Бронходилататорный эффект ипратропиума бромида выражен слабее в сравнении с β₂-агонистами. Начало действия развивается позднее – через 5-20-30 мин, максимальный эффект через 30–60 мин.

- Ипратропиума бромид или комбинированные формы являются альтернативными ЛС при плохой переносимости или низкой эффективности β_2 -агонистов короткого действия, при БА в сочетании с ХОБЛ.
- Ипратропиума бромид потенцирует действие β_2 -агонистов и метилксантинов при совместном применении. При длительном применении М-холинолитиков чувствительность к ним не снижается.
- *Побочные эффекты*: сухость и горечь во рту, боль в горле или груди, кашель, ухудшение течения глаукомы, нарушение мочеиспускания (при аденоме простаты).

Метилксантины короткого действия

Аминофиллин (Аминофиллин, Эуфиллин) – ингибитор фосфодиэстеразы, содержание теофиллина - 80%, содержание этилендиамина – 20%.

- Основной путь введения аминофиллина для купирования приступа БА – парентеральный. Пероральные формы для купирования приступа малоэффективны.
- Уступает β_2 -агонистам в силе и скорости эффекта.
- Используется только при тяжелом обострении БА и наличии рефрактерности к β_2 -агонистам и М-холинолитикам, при отсутствии ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия или средств их доставки (небулайзер), или при отказе родителей от ингаляционной терапии.
- Перед введением аминофиллина необходимо учитывать дозы метилксантинов, полученные накануне, а также наличие факторов, влияющих на скорость выведения теофиллина (таблица 7). При низком клиренсе теофиллина от применения аминофиллина следует отказаться.
- *Побочные эффекты*: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, тахикардия, аритмии, головная боль, бессонница, судороги.

Таблица 7 – Факторы, влияющие на скорость выведения теофиллина

<i>Ускоренное выведение</i>	<i>Замедленное выведение</i>
Лекарственные средства: фенобарбитал, производные бензодиазепина, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, изопреналин, тербуталин	Лекарственные средства: макролидные антибиотики, циметидин, фуросемид, аллопуринол, фторхинолоны (эноксацин, ципрофлоксацин), кетоконазол, оральные контрацептивы, пропранолол, антагонисты кальция, кофеин, рекомбинантный человеческий интерферон альфа
Сопутствующие болезни: муковисцидоз, тиреотоксикоз	Сопутствующие болезни: легочное сердце, сердечная недостаточность, пневмония, ХОБЛ, заболевания печени, шок или другие критические состояния
Активное и пассивное курение (табак, марихуана)	алкоголизм, гипотиреоз, острые респираторные вирусные инфекции, лихорадочные состояния
Диета с высоким содержанием белка и низким - углеводов	Диета с низким содержанием белка Возраст старше 60 лет, младше 1 года

Системные ГКС. Преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон

• Используют при приступах астмы, если назначение β_2 -агонистов короткого действия к улучшению не привело (см. 6.4. «Лечение обострений бронхиальной астмы»).

6.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Лекарственные средства поддерживающей терапии уменьшают воспаление дыхательных путей, обеспечивают контроль над клиническими симптомами БА, предупреждают риски обострений и снижение ФВД. Они предназначены для ежедневного длительного приема. К ним относятся:

- ингаляционные глюкокортикостероиды;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- β_2 -агонисты длительного действия и комбинированные формы: иГКС+ β_2 -агонисты короткого действия; иГКС+ β_2 -агонисты длительного действия;
- антихолинергические ЛС длительного действия и фиксированные комбинации: антихолинергические ЛС+ β_2 -агонисты короткого действия;
- ингаляционные формы кромоглициевой кислоты или недокромила натрия;
- теofilлины пролонгированного действия;
- системные глюкокортикостероиды;
- биологические ЛС (анти-IgE, анти-интерлейкин-5, 13 и др.).

Ингаляционные глюкокортикостероиды являются эффективными ЛС для лечения аллергического и псевдоаллергического (неспецифического) воспаления дыхательных путей при БА.

Рекомендации по использованию иГКС:

- Начальная доза иГКС должна соответствовать степени тяжести и уровню контроля БА.
 - Показаниями для назначения низких доз иГКС являются: симптомы астмы более, чем два раза в месяц, ночные симптомы астмы более чем 1 раз в месяц, любые симптомы БА и наличие любого из факторов риска обострения БА (например, использование оральных ГКС в течение последних 12 месяцев, низкий ОФВ₁ и др.).
 - Средние или высокие дозы иГКС показаны, если симптомы астмы наблюдаются почти ежедневно, или ночные симптомы 1 и более раз в неделю, имеются факторы риска обострений астмы.

- Высокие или средние дозы иГКС одновременно с пероральными ГКС показаны при обострении БА, неконтролируемой БА.
- Основной эффект иГКС достигается при применении низких доз, эквивалентных 400 мкг будесонида/сут. Эквивалентные дозы иГКС для детей и взрослых представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Расчетные эквивалентные дозы иГКС для взрослых (мкг/сут)

Лекарственное средство	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Бекламетазона дипропионат	100-200	>200-400	>400
Будесонид	200-400	>400-800	>800
Циклесонид	80-160	>160-320	>320
Флунизолид	500-1000	>1000-2000	>2000
Флутиказона пропионат	100-250	>250-500	>500
Мометазона фураат	110-220	>220-440	>440
Триамцинолона ацетонид	400-1000	>1000-2000	>2000
Флутиказон и мометазона фураат имеют наиболее сильный противовоспалительный эффект (в 2 раза больше в сравнении с бекламетазоном, будесонидом, флунизолидом)			

- Выбор дозы и ЛС основан на степени тяжести БА и на индивидуальной чувствительности рецепторов пациента к иГКС. Применение высоких незначительно увеличивает эффективность терапии, кроме того повышает риск развития побочных эффектов. Для длительного применения предпочтительнее назначение наименьшей эффективной дозы с целью исключения побочного действия ЛС.
- Клинический эффект терапии проявляется на 7-10 день. Если симптомы БА сохраняются, предпочтительно не увеличивать дозу иГКС, а добавить к лечению другие ЛС поддерживающей терапии (β_2 -агонисты длительного действия, антагонисты рецепторов лейкотриенов, теофиллины).
- Использовать иГКС в начале терапии 2 раза в сутки (циклесонид, будесонид, мометазона фураат при легкой персистирующей БА 1 раз в сутки), при улучшении самочувствия пациента возможен переход на однократный прием суточной дозы (А).
- Придерживаться стратегии длительного, стабильного дозирования - терапию иГКС продолжать до достижения наилучших индивидуальных показателей ПСВ (А).
- При стабильном течении астмы дозы иГКС титруются до той низкой дозы, при которой сохраняется эффективный контроль заболевания.
- Снижение дозы иГКС на 25-50% возможно после 3-х месячного курса лечения иГКС при БА средней тяжести, и после 6 месяцев терапии при БА тяжелого течения, при условии достижения стойкого (в течение 3-х месяцев) клинического эффекта и улучшения ПСВ.

- При обострении БА следует увеличить дозу ранее применяемого иГКС в 2-4 раза.

- Для улучшения доставки иГКС в дыхательные пути и уменьшения побочных эффектов использовать спейсер, небулайзер (для ингаляции растворов будесонида, флутиказона пропионата), турбухалер, циклохалер и др. с порошковой формой препарата (А).

- Прополаскивать полость рта после применения иГКС.

Побочные эффекты иГКС разделяются на местные и системные.

К наиболее часто встречающимся местным побочным эффектам относятся кандидоз слизистой полости рта (развивается у 5-45% пациентов), дисфункцию голосовых связок (у 20-30%), иногда кашель, бронхоспазм (ирритация пропеллентами, содержащимися в дозированных ингаляторах).

Системные побочные эффекты включают угнетение функции надпочечников, появление синяков, негативное влияние на обмен в костной ткани (остеопороз, переломы), задержка роста у детей, развитие глаукомы и катаракты.

Системные побочные эффекты иГКС проявляются при назначении их в высоких дозах, в случае отсутствия системы доставки.

Риск развития побочных эффектов зависит от активности, системной биодоступности, времени полужизни иГКС в системном кровотоке. Наиболее безопасными являются циклесонид, будесонид, флутиказона пропионат.

Применение иГКС в дозе, эквивалентной 400 мкг/сут будесонида, не сопровождается системными эффектами. Установлено, что ингаляции 400-600 мкг/сут бекламетазона дипропионата эквивалентны 5-10 мг перорального преднизолона.

β_2 -агонисты длительного действия

Ингаляционные формы β_2 -агонистов длительного действия:

- **Сальметерол** - бронходилатационный эффект наступает через 20-30 минут, продолжительность действия 10-12 ч, разрешен детям старше 4-х лет.

- **Формотерол** – бронходилатационный эффект наступает быстро - через 1-3 минуты, продолжительность действия более 12 ч, разрешен детям старше 5-х лет.

- **Индакатерола малеат** (Онбрез Бризхалер, производитель Новартис Штейн, зарегистрирован в РФ) – бронходилататор ультрадлительного действия (24 ч), рекомендован при ХОБЛ, данные по продолжительному применению индакатерола при БА отсутствуют.

Оральные формы β_2 -агонистов длительного действия: **сальтокс, вольмакс, кленбутирол.**

Показания для назначения β_2 -агонистов длительного действия:

- потребность в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия более 4-х раз в сутки;
- ночные приступы астмы;
- профилактика постнагрузочного бронхоспазма;
- контакт пациента с ирритантами;
- для снижения дозы иГКС.
- недостаточная эффективность средних доз иГКС (добавление β_2 -агонистов длительного действия более эффективно, чем удвоение дозы иГКС);

Рекомендации по использованию:

- не используются в виде монотерапии при БА;
- не должны назначаться без иГКС (возрастает риск летальных исходов);
- использовать в регулярном режиме;

Побочные эффекты: встречаются редко - тахикардия, тремор скелетных мышц, гипокалиемия.

Пероральные формы вызывают больше побочных эффектов в сравнении с ингаляционными формами β_2 -агонистов длительного действия.

Постоянное применение β_2 -агонистов длительного действия может привести к развитию относительной рефрактерности к ним (как и при применении β_2 -агонистов короткого действия), увеличить риск развития летального исхода.

Комбинированные ЛС: иГКС+ β_2 -агонисты длительного действия

Введение ЛС, содержащих фиксированную комбинацию, более эффективно, чем отдельное использование каждого ЛС по отдельности. В комбинации иГКС и β_2 -агонисты длительного действия проявляют синергизм.

ГКС увеличивают количество β_2 -адренорецепторов в бронхах, что приводит к усилению бронхолитического действия эндогенных катехоламинов и самих β_2 -агонистов, препятствует развитию десенситизации и уменьшению количества β_2 -адренорецепторов на поверхности клетки, возникающей при многократном применении β_2 -агонистов.

β_2 -агонисты длительного действия обладают некоторыми противовоспалительными эффектами, в частности уменьшают проницаемость сосудов, ингибируют высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток, эозинофилов и, соответственно, усиливают эффекты ГКС.

При использовании фиксированной комбинации иГКС+ β_2 -агонисты длительного действия возрастает приверженность пациента к лечению.

- **Флутиказона пропионат (100, 250, 500 мкг)+сальметерол (50 мкг)**, торговое название – **Серетид, Тевакомб**. Назначают по 1-2 ингаляции 2 раза в сутки. Бронходилатационный эффект наступает через 20-30

минут, его продолжительность более 12 ч. Эффект действия флутиказона пропионата наступает в течение 24 часов, максимальный – через 1-2 недели.

- Будесонид (80, 160 мкг)+формотерол (4,5 мкг), торговое название - **Симбикорт**. Назначают по 1-2 ингаляции 2 раза в сутки. Назначают по 1-2 ингаляции 2 раза в сутки. Бронходилатационный эффект быстро развивается и наступает через 1-3 минуты, продолжительность действия более 12 ч. Эффект будесонида наступает в течение 24 часов, максимальный – через 2-4 недели.

- Другие фиксированные комбинации: **Фостер** (беклометазон 100 мкг+формотерол 6 мкг), **Зенхейл** (мометазон 100 мкг или 200 мкг+формотерол 5 мкг).

- Разрабатываются и проходят клинические испытания комбинации *иГКС+ β_2 -агонисты длительного (24 часа) действия* - мометазона фууроат/индакатерол, флутиказона пропионат/вилантерол.

Показания для назначения:

- при среднетяжелой и тяжелой БА пациентам, у которых сохраняются симптомы астмы на фоне терапии средними/высокими дозами иГКС;

- для уменьшения дозы иГКС;

- Фиксированные комбинации иГКС+ β_2 -агонисты длительного действия используются в 2-х режимах:

- комбинация иГКС+сальметерол - для регулярной поддерживающей терапии в сочетании с β_2 -агонистами короткого действия (по потребности).

- комбинация иГКС+формотерол - для регулярной поддерживающей терапии, а также для купирования приступов астмы (в максимальной дозе формотерола 72 мкг/сут).

Комбинированный препарат: β_2 -агонист короткого действия+иГКС: сальбутамол 100 мкг+беклометазон 50 мкг (Беклосол)

- Беклосол применяют для упрощения схемы лечения для пациента с БА. ЛС не предназначено для купирования приступов удушья. Используется для поддерживающей терапии астмы или для пациентов, зависящих от иГКС (использующих беклометазон). Рекомендуемая доза: по 1 ингаляция 3 раза в день или по 2 ингаляции 2 раза в день.

- Побочные эффекты аналогичные другим иГКС и β_2 -агонистам короткого действия, возрастное ограничение – с 16 лет.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов: монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст, побилукаст, велукаст и др.

Ингибитор 5-липоксигеназы: zileuton.

Моктелукаст (Синглон, Сингуляр), табл. 4 мг (детям в возрасте 2-5 лет), 5 мг (детям в возрасте 6-15 лет), 10 мг (15 лет и старше), принимают 1 раз в сутки. Зарегистрированы для применения в Республике Беларусь.

Зафирлукаст (Аколат), табл. 20 мг, принимают в дозе 20 мг 2 раза в сутки (дети старше 7 лет).

Антилейкотриены обладают слабым бронходилатирующим и противовоспалительным эффектом.

Показания для назначения:

- персистирующая БА любой степени тяжести;
- сочетание БА и аллергического ринита;
- для уменьшения дозы иГКС;
- нежелание пациента использовать иГКС и ГКС-фобия;
- для пациентов, не способных применять ингаляционные ЛС;
- наиболее эффективны при аспириновой астме, астме физического усилия, вирусиндуцированной астме, астме с ночным обструктивным апноэ, астме при ожирении, астме у курящих.

Рекомендации по применению:

- При легкой персистирующей БА монотерапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов является альтернативой низким дозам иГКС.
- При персистирующей БА легкой и средней степени тяжести антагонисты лейкотриеновых рецепторов используются в комбинации с низкими или высокими дозами иГКС. У некоторых пациентов эта комбинация может быть менее эффективна, чем β_2 -агонисты длительного действия +иГКС, но дает меньше побочных эффектов.
- При среднетяжелой и тяжелой БА антагонисты лейкотриеновых рецепторов позволяют уменьшить дозу иГКС.
- Лечебная и поддерживающая дозы антилейкотриенов не отличаются.

Побочные эффекты: головная боль, боли в животе, крапивница, ангионевротический отек, сыпь, гепатотоксическое действие zileutona и зафирлукаста (проходит после отмены), фарингит и гриппоподобные симптомы. Как правило, антилейкотриеновые ЛС хорошо переносятся, побочные эффекты немногочисленны или отсутствуют.

Антихолинергические ЛС.

Предпочтение отдается длительно действующим антихолинергическим бронходилататорам – **тиотропиум бромид (Спирива)** и **гликопиррония бромид (Сибри)**, зарегистрирован в РФ), которые выпускаются в дозированном порошковом ингаляторе и обладают 24 часовым действием.

В редакции GINA-2015 тиотропиум бромид включен в терапию БА на 4-й ступени. Показан пациентам 18 лет и старше, не достигшим контроля при лечении иГКС или иГКС+ β_2 -агонисты длительного действия,

при БА у пожилых, курящих, при персистирующей бронхиальной обструкции, БА в сочетании с ХОБЛ.

Тиотропиума бромид уменьшает симптомы БА, снижает риск обострений, улучшает качество жизни, легочную функцию, уменьшает метаплазию эпителия и ремоделирование бронхов, эффективен при нейтрофильном воспалении.

У пациентов с БА, ассоциированной с ХОБЛ, в регулярном режиме используются фиксированные комбинации - ипратропиума бромид+фенотерол; ипратропиума бромид+сальбутамол.

Кромоны: кромогликат натрия (интал, кромоген, кропоз), недокромол натрия (тайлед)

Кромоны предупреждают бронхоспазм, в том числе постнагрузочный, но не оказывают бронхолитического действия. Они уменьшают проницаемость слизистых оболочек и их гиперреактивность. Обладают высокой безопасностью. Кромоны достаточно эффективны примерно у 60% пациентов, но менее эффективны, чем низкие дозы ИГКС.

- Кромоны применяют при легкой или среднетяжелой БА, для предупреждения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

- Кромоглициевая кислота используется в дозе 2-10 мг 4 раза в сутки.

- Недокромил натрия применяют в дозе 4 мг 2-4 раза в сутки. При наличии приступов бронхоспазма, возникающих на фоне физической нагрузки, доза составляет 4 мг, ингаляцию проводят за 15-60 мин до нагрузки.

- Формы выпуска: дозированный аэрозольный ингалятор, порошок в капсулах для ингаляций, растворы для ингаляций, капсулы для приема внутрь (налкром).

- Побочные эффекты: раздражение ротоглотки, кашель, неприятный вкус.

- Комбинированная форма: фенотерол+кромоглициевая кислота, (Дитек), назначают по 2 дозы 2-4 раза в сутки.

Задитен (кетотифен, астафен, кетасма) – антимаediatorный препарат, стабилизатор мембран тучных клеток. Формы выпуска: табл., 1 мг; сироп, содержащий в 5 мл 1 мг препарата, прием по 1 мг 2 раза в день, при необходимости до 2 мг 2 раза в день. Детям до 3 лет назначают по 1/3-1/2 таб. 2 раза в день. Курс лечения - 3 - 6 месяцев, иногда до 1-2-х и более лет без перерыва.

Побочные эффекты: слабый седативный эффект, сухость во рту, головокружение, головная боль, усиление аппетита, увеличение массы тела.

Не рекомендуется сочетать с антидиабетическими, сульфаниламидными ЛС (обратимая тромбоцитопения). Не следует применять при беременности и в период лактации.

Теофиллины с медленным высвобождением

Теофиллин (Теопэк, Теотард, Эуфилонг и др.) оказывает умеренный бронходилатирующий эффект, слабое противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Увеличивает активность деацетилазы гистонов альвеолярных макрофагов, что приводит к снижению индукции провоспалительных цитокинов и повышению ответа на ГКС. Назначение теофиллина увеличивает приверженность лечению.

Рекомендации по применению:

- использовать низкие дозы
- предпочтительнее не монотерапия теофиллином, а комбинация с ИГКС (менее эффективна, чем ИГКС+ β_2 -агонисты длительного действия), кромонами; наиболее эффективен при сочетании астмы с ХОБЛ.

Побочные эффекты:

- со стороны желудочно-кишечного тракта - тошнота, рвота, изжога, боли в животе, язвенное действие, диарея, релаксация нижнего сфинктера пищевода;
- со стороны сердечно-сосудистой системы - тахикардия, аритмии, экстрасистолия, артериальная гипертензия (или гипотензия), гиперемия кожи, субфебрильная температура;
- со стороны центральной нервной системы - головная боль, головокружение, бессонница, тремор, судороги;
- со стороны мочевой системы – диуретическое действие, затруднение мочеиспускания у пожилых людей.
- Для предупреждения передозировки и развития токсических эффектов действия требуется мониторинг уровня теофиллина в плазме (оптимальное содержание 5-15 мг/л, <12 мг/л при беременности), индивидуальный подбор начальной дозы с учетом наличия факторов, влияющих на скорость выведения теофиллина (таблица 7, стр. 31).
- Противопоказан при аллергии к этилендиамину (перекрестные реакции с хлоропирамином (супрастин), химетилэтилендиамином (дегистин), напитками «Кока-кола», «Тархун» и др., шоколадом), противопоказан при язвенной болезни в стадии обострения, тахиаритмии, экстрасистолии, артериальной гипотензии, сердечной недостаточности, стенокардии, остром инфаркте миокарда, геморрагическом инсульте, кровоизлиянии в сетчатку глаза, эпилепсии, судорожном синдроме, тяжелой почечной и печеночной недостаточности.

Рофлумилат (Даксас, зарегистрирован в РФ), таблетки, 0,5 мг - ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа с продолжительностью действия 24 часа. Используется в качестве противовоспалительного ЛС для лечения пациентов с ХОБЛ тяжелого течения с частыми обострениями. Не рекомендовано принимать совместно с пероральными ГКС, теофиллином.

Системные глюкокортикостероиды применяют только при тяжёлой БА в случае недостаточной эффективности терапии, в том числе иГКС.

По продолжительности угнетения адренокортикотропного гормона после разовой дозы системных ГКС подразделяются на ЛС короткого, промежуточного и длительного действия (таблица 9).

Таблица 9 – Фармакокинетика системных глюкокортикостероидов

Лекарственное средство	Эквивалентная доза, мг	Время максимального содержания в плазме, ч	Время наступления максимального эффекта, ч	T 1/2 в плазме, ч	T 1/2 ГКС-активности, ч
Кортизон	25	1—2	2-3	1	4-6
Гидрортизон	20	1	2-8	1,5	8-12
Преднизон	5	1	2-8	1,5-3	12-36
Преднизолон	5	1-2	2-8	2,5-3	12-36
Метилпреднизолон	4	1	2-6	2,5-3	12-36
Триамцинолон	0,75	1-2	6-24	3,5	36-72
Дексаметазон	0,5	1-2	6-24	3-4,5	36-72

- Расчет дозы ГКС идет из принципа наименьшей, контролирующей симптоматики БА ($\leq 7,5$ мг/сут по преднизолону, уровень доказательности D).

- Выраженный клинический эффект наступает обычно на 2-3 сутки приема ЛС. Используют короткие курсы лечения – 3-10 дней. Снижение дозы и отмену ГКС можно производить быстро, в течение нескольких дней.

- При персистирующем течении БА на фоне проводимой терапии иГКС и бронхолитиками, назначается длительный (более 2-х недель) курс лечения системными ГКС, отмена постепенная под контролем клинических симптомов и показателей ФВД. Длительное применение системных ГКС является наименее желаемым вариантом терапии БА, поскольку имеется высокая вероятность развития побочных эффектов.

- Пациентам, принимающим пероральные ГКС, которые ранее не получали иГКС, рекомендуется назначение высоких доз иГКС и осторожное снижение дозы стероидных таблеток (А – взрослые; D -дети в возрасте от 5 до 12 лет). Возможно пробное в течение 6 недель лечение β_2 -агонистами длительного действия, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и теофиллинами. Они должны быть отменены, если дозу пероральных стероидов не удастся снизить.

Побочные эффекты системных ГКС: сахарный диабет, остеопороз, артериальная гипертензия, стрии и образование синяков на коже, язвенное

поражение желудочно-кишечного тракта, катаракта, мышечная слабость и др., связанные с влиянием ГКС на обмен веществ. При длительной терапии БА системными ГКС преднизолон и метилпреднизолон являются препаратами выбора, так как они обладают минимальным минералокортикоидным эффектом, относительно коротким периодом полувыведения и слабо выраженным действием на поперечнополосатую мускулатуру.

Следует помнить, что депонированные ГКС вызывают появление наиболее выраженных побочных эффектов и потому их применение при БА должно быть ограничено.

6.3. ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Мероприятия по ограничению контактов с триггерами бронхиальной астмы

- Устранение аллергенов и неспецифических раздражающих факторов внешней среды (табачный дым, резкие запахи, др. раздражители) или снижение их концентрации, что облегчает течение заболевания и предупреждает его прогрессирование.

- Назначение гипоаллергенной диеты рекомендовано всем пациентам при обострении БА. Диета с ограниченным употреблением продуктов-гистаминолибераторов и продуктов, содержащих эндогенный гистамин, позволяет снизить аллергенную нагрузку и предупредить развитие бронхообструкции. Соблюдение элиминационной диеты показано при астме пищевого генеза, аспириновой астме.

- Пациентам с БА не рекомендован приём β -адреноблокаторов. По жизненно важным показаниям возможно использование селективных блокаторов β_1 -адренорецепторов с периодическим контролем ФВД.

- С осторожностью следует назначать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов к ангиотензину, поскольку у 3-20% пациентов они усиливают бронхообструкцию.

- Следует исключить прием НПВС при аспириновой БА.

Немедикаментозные методы лечения

- Всем пациентам с БА рекомендована лечебная физкультура с использованием индивидуальной дозированной нагрузки.

- Физиотерапевтические методы лечения включают спелеотерапию, акупунктуру, перкуссионный и вибрационный массаж.

- Наилучшими климатическими условиями для пациентов с БА являются области на высоте 900-1000 м над уровнем моря с мягким тёплым сухим климатом без резких перемен погоды, приморские курорты с достаточно низким уровнем влажности.

Ступенчатая поддерживающая терапия БА различной степени тяжести у взрослых и детей старше 6 лет

Применяют ступенчатый подход к лечению БА - интенсивность терапии увеличивается по мере утяжеления БА (таблица 10).

Если терапия какой-либо ступени малоэффективна или течение БА ухудшается, объем терапии следует увеличить (переход на ступень вверх) с повторной попыткой снижения интенсивности лечения через 3 месяца.

Таблица 10 . Ступенчатый подход к контролю симптомов и минимизации будущих рисков БА (адаптировано из GINA-2014, 2015)

Предпочтительный выбор контролирующей терапии	Ступень 1	Ступень 2: низкие дозы иГКС	Ступень 3: низкие дозы иГКС/ДДБА	Ступень 4: Средние/высокие дозы иГКС/ДДБА	Ступень 5: Назначить добавочную терапию, например анти-IgE
Другие варианты контролирующей терапии	Рассмотреть низкие дозы иГКС	АЛТ или низкие дозы теофиллина*	Средние/высокие дозы ИГКС; или низкие дозы ИГКС+АЛТ; или иГКС+теофиллин*	Добавить тиотропиума бромид# Высокие дозы иГКС+АЛТ; или иГКС+теофиллин*	Добавить низкие дозы пероральных ГКС
Купирование симптомов БА	β_2 -агонисты короткого действия по потребности		β_2 -агонисты короткого действия или низкие дозы иГКС/формотерола** по потребности		

Помните о важности: обучения пациента (план действий, самоконтроль, регулярные осмотры); лечения сопутствующих заболеваний (ожирение, риносинуситы, пищевая аллергия и др.) и устранения факторов риска обострений БА (неконтролируемые симптомы, использование > 1 ингалятора β_2 -агониста 200 доз/мес, неправильная техника ингаляций, курение, контакт с аллергенами); проведения нефармакологической терапии (физическая активность, снижение массы тела, отказ от курения);

Рассмотреть переход на ступень вверх, если симптомы астмы не контролируются, есть риски обострений и неблагоприятных исходов, но вначале проверьте правильность диагноза, технику ингаляций, оцените приверженность терапии;

Рассмотреть переход на ступень вниз, если симптомы контролируются на протяжении 3-х мес, низкий риск обострений. Прекращение лечения иГКС не рекомендуется.

Примечания: АЛТ - антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты;

* - для детей 6-11 лет теофиллин не рекомендуется, предпочтительным выбором являются средние дозы иГКС;

** - пациентам, которые получают низкие дозы будесонида/формотерола или беклометазона/формотерола рекомендуется использовать для купирования симптомов астмы низкие дозы иГКС/формотерола (единый ингалятор для поддерживающей терапии и купирования симптомов).

- тиотропиума бромид используется с 18 лет.

Как правило, 1-2 ступени соответствуют БА легкой степени тяжести, 3-я ступень – среднетяжелой БА, 4-5 – тяжелой БА.

Ступень 1. β_2 -агонисты короткого действия по потребности (неотложная помощь), но без ЛС, контролирующего БА. Возможно кратковременное назначение низких доз иГКС пациентам с риском обострений.

Для предупреждения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой или другими триггерами, используют β_2 -агонисты короткого действия, или антилейкотриеновые ЛС, или кромоны (А).

Ступень 2. β_2 -агонисты короткого действия - по потребности. Для регулярного приема назначают:

- Низкие дозы иГКС (А).
- Комбинированные иГКС/ β_2 -агонисты длительного действия быстрее снижают выраженность симптомов и улучшают ОФВ₁, но не меняют частоту обострений БА (А).

- *Другое возможное лечение* в комбинации с β_2 -агонистами короткого действия по потребности:

- Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (А).
- Низкие дозы теофиллина пролонгированного действия (В). Не рекомендован для пациентов 6-11 лет, которым предпочтительнее назначать иГКС.
- Ингаляционные формы кромоглициевой кислоты (А).

Ступень 3. Выбирают один из вариантов терапии:

- Низкие дозы иГКС/ β_2 -агонисты длительного действия (А) + β_2 -агонисты короткого действия по потребности.

- Более эффективно применение низкой дозы иГКС/формотерол в качестве поддерживающей терапии и терапии по потребности (А).

- *Другое возможное лечение* в комбинации с β_2 -агонистами короткого действия по потребности:

- Средние/высокие дозы иГКС (А).
- Низкие дозы иГКС+антагонисты лейкотриеновых рецепторов (А).
- Низкие дозы иГКС+теофиллин пролонгированного действия (В).

Ступень 4. Выбирают один из вариантов терапии:

- низкие дозы иГКС/формотерол в качестве поддерживающей терапии и терапии по потребности (А).

- иГКС в средних (предпочтительнее) или высоких дозах/ β_2 -агонист длительного действия + β_2 -агонисты короткого действия по потребности (А).

- *Другое возможное лечение* в комбинации с β_2 -агонистами короткого действия по потребности:

- иГКС в высоких дозах +тиотропиума бромид.
- иГКС в высоких дозах+антагонисты лейкотриеновых рецепторов (А).

- иГКС в высоких дозах+теофиллин пролонгированного действия (В).
- Антитела к IgE (Омализумаб) – детям старше 6 лет (рекомендациям согласительного консенсуса ICON (International consensus on pediatric asthma, 2012).

Ступень 5. В дополнение ступени 4 выбирают один или несколько вариантов:

- Максимальная доза иГКС (мало увеличивает эффективность терапии - А).
- Минимально возможная доза перорального ГКС (D).
- Антитела к IgE (В).
- Бронхиальная термопластика (в РБ и РФ не зарегистрирована), неизвестен долгосрочный эффект:

Особенности ступенчатой поддерживающей терапии в возрастной группе 5 лет и младше

- *Ступень 1.* Результаты интермиттирующей терапии иГКС у детей младше 5 лет, остаются противоречивыми. Возможно назначение низких доз иГКС пациентам с риском обострений.
- *Ступень 2.* Регулярно используются низкие дозы иГКС (таблица 11). Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – ЛС первого выбора в качестве дополнения к интермиттирующей терапии низкими дозами иГКС.

Таблица 11 – Низкие дозы иГКС для детей 5 лет и младше

Лекарственное средство	Доза
Бекламетазона дипропионат*	100
Будесонид (дозированный аэрозольный ингалятор)+спейсер	200
Будесонид-небулайзер	500
Флутиказона пропионат*	100
Циклезонид	160
Мометазона фураат	Нет данных для детей младше 4-х лет
Триамцинолона ацетонид	Нет данных для детей данной возрастной группы
* - доза приведена для фреоновых ингаляторов	

- *Ступень 3.* Используются средние дозы иГКС (или удвоение низкой дозы иГКС). Альтернативный вариант - в качестве дополнения к низким дозам иГКС используются антагонисты лейкотриеновых рецепторов.
- *Ступень 4.* Оптимальное лечение в этой возрастной группе изучено недостаточно (D). Выбирают один из 3-х вариантов терапии:
 - увеличение дозы (или кратности) применения иГКС (D);
 - лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов, теофиллином, или низкими дозами пероральных ГКС (D);

- интермиттирующая терапия иГКС с переходом на ежедневное регулярное их использование при частых обострениях астмы (С).
- Лечение теофиллином у детей 5 лет и младше может сопровождаться существенными побочными эффектами.
- У детей 5 лет и младше недостаточно изучена эффективность и безопасность применения β_2 -агонистов длительного действия, иГКС в комбинации с β_2 -агонистов длительного действия, кромонов.

Подробное изложение материала по лечению БА у детей до 5 лет приведено в GINA 2014-2015 гг. (www.ginasthma.org).

Продолжительность и коррекция поддерживающей терапии

- Всем пациентам с БА после назначения терапии следует *каждые 3-6 месяцев* (или в соответствии с клинической необходимостью) проводить оценку симптомов БА, функции легких, факторов риска развития обострений БА (см. стр. 46), приверженности пациента к лечению, побочных эффектов ЛС.

- Для оценки уровня контроля над симптомами астмы предложено использовать опросник АСТ (Asthma Control Test), состоящий из 4-х вопросов, характеризующих течение БА в последние 4 недели (перечень вопросов и оценка результатов приведены в таблице 3).

- Следует обеспечить каждого пациента письменным планом действий по лечению БА, в котором следует привести перечень необходимых ЛС, включить указания по изменению объема терапии, необходимостью обращения за неотложной медицинской помощью.

Причинами недостаточного контроля БА являются:

- недостаточная приверженность пациентов к лечению вследствие недооценки тяжести астмы или переоценки ее контроля (до 50% пациентов);
- преувеличение пациентами побочных реакций ЛС;
- самостоятельный подбор и приобретение пациентами ЛС;
- доминирование ЛС неотложной помощи в структуре выписываемых средств от астмы;
- несвоевременное проведение этиотропной профилактики и аллерген-специфической иммунотерапии при атопической БА;
- курение;
- отсутствие преемственности терапии на разных этапах оказания медицинской помощи;
- коморбидные состояния;
- низкая индивидуальная чувствительность к используемым ЛС.

- Выбор и последовательность назначения ЛС поддерживающей терапии могут меняться в зависимости от доступности, приемлемости и предпочтений врача и пациента.

- ЛС для поддерживающей терапии обеспечивают улучшение состояния уже в первые дни лечения, однако полный эффект можно увидеть только спустя 3-4 месяца. При тяжелом течении БА и длительной неадекватной предшествующей терапии этот период может быть более длительным - до 6-12 мес.

- При достижении контролируемого течения астмы и стабильной ФВД в течение 3-х месяцев интенсивность терапии снижают. Всем пациентам подбирают минимальные поддерживающие дозы ЛС путем ступенчатого снижения доз и длительного наблюдения. Для большинства пациентов наиболее приемлемо и безопасно снижение дозы иГКС на 25-50% с 2-3-х месячным интервалом.

- При утере контроля болезни пациента возвращают на предшествующий объем терапии с повторной попыткой снижения интенсивности лечения через 2-3 месяца.

- Прекращение поддерживающей терапии возможно, если контроль над симптомами БА сохраняется при использовании минимальной дозы поддерживающего ЛС и отсутствии рецидивов в течение одного года.

6.4. ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

К факторам риска обострений астмы относят:

- наличие симптомов неконтролируемой БА,
- отсутствие лечения иГКС или низкая приверженность пациента к иГКС,
- плохая техника ингаляций,
- частое использование β_2 -агонистов короткого действия ($>1 \times 200$ -доз/месяц),
- доминирование ЛС неотложной помощи в структуре выписываемых средств от астмы;
- несвоевременное проведение этиотропной профилактики и аллерген-специфической иммунотерапии при атопической БА;
- низкое значение ОФВ₁ (особенно $<60\%$ от должного),
- психологические или социально-экономические проблемы,
- воздействие аллергенов, других триггеров, курение,
- наличие сопутствующих заболеваний (ожирение, риносинусит, пищевая аллергия),
- эозинофилия крови или мокроты,
- беременность,
- наличие 1 или более тяжелых обострений в течение последних 12 месяцев или лечения в отделении интенсивной терапии во время обострения БА, интубации.

Объем используемой для купирования обострения БА терапии зависит от степени тяжести обострения, определяемой клиническими симптомами, показателями ФВД, ЭКГ, параметрами газового состава крови, кислотно-щелочного состояния.

Различают легкое, средней тяжести, тяжелое, астматический статус – жизнеугрожающее обострение БА (таблица 12).

Алгоритм лечения легкого обострения БА

- Ингаляции одного из β_2 -агонистов: 2-4 дозы (до 10 доз) сальбутамола (200-400 мкг) или фенотерола (200-400 мкг) каждые 20 минут, т.е. 3 раза в течение часа. Наилучший эффект достигается при ингаляции с помощью спейсера (А).

Для пациентов, использующих низкие дозы иГКС+ формотерол, рекомендовано увеличение частоты их применения (до максимальной дозы формотерола 72 мкг/сут).

- *При хорошем ответе на терапию* (ПСВ>60-80% от должного показателя или наилучшего персонального, сохраняется в течение 3-4-х часов, сатурация крови кислородом > 94%) ингаляции β_2 -агониста можно отменить.

В дальнейшем проводят коррекцию поддерживающей терапии: увеличивают дозу и кратность применения иГКС, иГКС/ β_2 -агонистов длительного действия и др. ЛС.

- *При неполном ответе на проводимую терапию в течение 1-2 ч:*
 - Добавить пероральные ГКС в дозе 1 мг/кг (в пересчете на преднизолон) для взрослых и 1-2 мг/кг для детей старше 6 лет. Принимают по 2 таблетки каждые 2 часа (до улучшения). Максимальная суточная доза для взрослых - 50 мг, для детей – 40 мг.
 - Продолжить ингаляции β_2 -агониста от 4-10 доз каждые 3-4 часа до 6-10 доз каждые 1-2 часа. После улучшения – ингаляции β_2 -агониста по потребности, или в регулярном режиме каждые 3-4 часа в течение 24-48 часов. Проводят коррекцию поддерживающей терапии.
- *При плохом ответе на терапию в течение 1 ч* (ПСВ<60%) назначают терапию, как при среднетяжелом обострении БА.

Алгоритм терапии среднетяжелого обострения БА

- Ингаляции β_2 -агониста 3-4 раза (до 10 доз) в течение 1 часа через дозированный аэрозольный ингалятор+спейсер) или небулайзер (сальбутамол 2,5–5 мг или фенотерол 0,5–1 мг).
- Альтернативный вариант – ингаляции ипратропиума бромидом 0,5 мг или фиксированная комбинация фенотерола с М-холинолитиком (беродуал) каждые 4-6 ч.

Таблица 12 – Параметры, характеризующие тяжесть обострения БА

Изучаемые параметры	Степень тяжести			
	легкая	средняя	тяжелая	угрожающее жизни
Одышка	При ходьбе	При разговоре, у детей плач становится тише и короче, возникают затруднения при кормлении	В покое Дети прекращают принимать пищу	
Положение	Может лежать	Предпочитает сидеть	Сидит, наклонившись вперед	
Речь (разговор)	Предложениями	Фразами	Словами	Речевой контакт отсутствует
Уровень бодрствования	Может быть возбужден	Обычно возбужден	Обычно возбужден	Заторможен или в состоянии спутанного сознания
Частота дыхания (ЧД)	Увеличена	Увеличена	ЧД более 30 в 1 мин	Выраженное тахипное или ЧД уменьшена
Нормальная ЧД у детей в состоянии бодрствования в зависимости от возраста: до 2 мес. - менее 60 в минуту, 2–12 мес. - менее 50 в минуту, 1–5 лет - менее 40 в минуту, 6–8 лет - менее 30 в минуту				
Участие вспомогательных мышц в акте дыхания и западение надключичных ямок	Обычно отсутствует	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальное дыхание (инспираторное втяжение передней брюшной стенки)
Свистящие хрипы	Умеренные, только при выдохе	Громкие, дистанционные	Обычно громкие, дистанционные	Отсутствуют - «немое легкое»
Пульс (в минуту)	>100	100-120	>120	Брадикардия
Нормальная частота сердечных сокращений у детей: 2–12 мес. - менее 160 в минуту, 1–2 лет - менее 120 в минуту, 2–8 лет - менее 110 в минуту				
Парадоксальный пульс	Отсутствует <10 мм.рт.ст.	Возможен 10-25 мм.рт.ст.	Часто имеется >25 мм.рт.ст. (взрослые) 29-40 мм.рт.ст. (дети)	Отсутствует при утомлении дыхательной мускулатуры
ПСВ или ОФВ ₁ после первого введения бронхолитика	>80%	60–80%	<60% (<100 л/мин у взрослых) или эффект длится <2 ч	<33%
РаО ₂ (при дыхании воздухом)	Нормальное	>60 мм.рт.ст.	<60мм.рт.ст. Возможен цианоз	
РаСО ₂ *	<45 мм.рт.ст.	<45 мм.рт.ст.	>45мм.рт.ст.	
SatO ₂ (при дыхании воздухом)	>95%	95–91%	< 90%	
pH	Норма	Норма	Норма	<7,35
* - гиперкапния (гиповентиляция) чаще развивается у детей младшего возраста, при нормальной сатурации крови кислородом (SatO ₂) тест обычно не проводится.				

- ГКС перорально в дозировке, как при обострении легкой степени – 1 мг/кг, 50 мг/сут (дети старше 6 лет - 1-2 мг/кг, 40 мг/сут).
- Оценка ответа на проводимую терапию в пределах 1-3 ч, мониторинг состояния каждые 15-30 мин.
- *При хорошем ответе* на терапию (бронхолитический эффект сохраняется в течение 4 часов, ПСВ > 70%, нет расстройств дыхания, сатурация крови кислородом составляет 93-95% у взрослых и 94-98% у детей 6-12 лет):
 - продолжить ингаляции β_2 -агониста каждые 4 часа в течение 24-48 часов,
 - продолжить прием пероральных ГКС (обычно в течение 5-7 дней, у детей - 3-5 дней).
- *При неполном ответе на терапию* в течение 1-2 ч (сохраняются симптомы БА, ПСВ 50-70%):
 - продолжить ингаляции β_2 -агониста;
 - продолжить прием пероральных ГКС;
 - срочная госпитализация.

Показания для госпитализации: среднетяжелое или тяжелое обострение БА, астматический статус.

Алгоритм терапии тяжелого обострения БА

Тяжелое обострение БА – приступ БА, характеризующийся необычной тяжестью и резистентностью к стандартной терапии.

- Начальная терапия тяжелого обострения БА проводится с оценкой ответа на нее в пределах 1 ч и ранее.
- *При плохом ответе на терапию* в течение 1 ч (выявлены критерии жизнеугрожающей БА, ПСВ 30-50%, $SaO_2 < 90\%$, $P_aO_2 < 60$ мм рт. ст., $P_aCO_2 > 45$ мм.рт.ст.) пациента переводят в отделение интенсивной терапии, где продолжают терапию, по показаниям (стр.59) проводят неинвазивную вентиляцию легких, при угрожающем состоянии - искусственную вентиляцию легких.

1. Терапия первой линии тяжелого обострения БА:

- Кислородотерапия.
- Ингаляции β_2 -агонистов.
- Глюкокортикостероиды.

1.1. Кислородотерапия

Назначение кислорода является первым шагом терапии, поскольку прогрессирующая гипоксемия является главной причиной смерти пациентов с тяжелым обострением БА.

Кислород должен быть увлажнён. Используют маску Вентури, которая обеспечивает наиболее точное дозирование O_2 , и носовые канюли для

более надежного крепления. Кислород подают со скоростью 2-4 л/мин, поддерживая PaO_2 в пределах 70-100 мм рт.ст.

Необходимо поддержание $SatO_2$ в пределах 90-92%. При гиперкапнии ингаляция кислорода может усилить гиповентиляцию. В случае неэффективности терапии, нарастании дыхательной недостаточности проводят интубацию трахеи, ИВЛ.

1.2. β_2 -агонисты короткого действия - ЛС первой линии терапии

- Ингаляции с помощью небулайзера или ДАИ со спейсером одного из ЛС:

- Сальбутамол – по 2,5-5 мг (2,5 мл) или каждые 20 минут в течение часа (ДАИ+спейсер по 400 мкг сальбутамола 3 ингаляции в течение часа), затем дозу титруют в зависимости от эффекта. Ингаляции проводят каждый час до значительного улучшения, затем каждые 4-5 ч.
- Фенотерол – по 0,5-1 мг (0,5-1 мл) по той же схеме, как сальбутамол.
- Тербуталин – так же, дозы выше в 2 раза по сравнению с сальбутамолом.

- β_2 -агонисты показаны всем пациентам вне зависимости от того, в каких дозах ЛС использовались до госпитализации.

- Назначать в режиме непрерывной терапии, при улучшении - переход на интермиттирующее введение по потребности.

- Развитие побочных эффектов (тахикардия) не является противопоказанием для продолжения ингаляций β_2 -агонистов.

- β_2 -агонисты могут усугублять гипоксемию.

- При небулизации β_2 -агонистов в качестве рабочего газа следует использовать кислород (средний поток 6-8 л/мин).

1.3. Системные глюкокортикостероиды

- ЛС: метилпреднизолон, преднизолон, гидрокортизон. Метилпреднизолон 40-125 мг внутривенно каждые 6 часов (гидрокортизон 125-200 мг) в течение 48 часов, затем перевод на пероральный прием в дозе 1-2 мг/кг/сутки в пересчете на преднизолон (40-50 мг/сут).

- При пероральном применении ГКС соблюдать принципы хронотерапии: 2/3 дозы утром и 1/3 дозы – в 15 часов, альтернативный вариант - только в 15 часов. Минимальный курс лечения - 5-7 дней (у детей 3-5 дней).

- Отмена системных ГКС производится на фоне лечения иГКС одномоментно (В), при стероидозависимой БА – постепенно.

- Доза иГКС должна быть выше, чем до обострения, титрование дозы проводят через 3 и более месяцев.

2. **Терапия второй линии тяжелого обострения БА:**

- Антихолинергические препараты.
- Метилксантины.
- Парентеральные β_2 -агонисты.

2.1. *Антихолинергические ЛС*

- Комбинированная терапия β_2 -агонистами и антихолинергическими ЛС показана при:
 - тяжелой бронхиальной обструкции;
 - инфекции верхних дыхательных путей;
 - бронхоспазме, обусловленном β -блокаторами.

Применяют небулизированные растворы:

- беродуал (фиксированная комбинация фенотерола с М-холинолитиком) 2 мл в сочетании с физиологическим раствором каждые 30 мин в течение 1 ч.
- ипратропиума бромид (0,5 мг) или из ДАИ со спейсером (80 мкг) каждые 4-6 ч. Возможно использование 3-х доз по 0,5 мг каждые 30 мин (ДАИ+спейсер – до 10 доз по 0,02 мг), затем через 2- 4 ч.

2.2. *Теofilлин (аминофиллин или эуфиллин)*

- Нагрузочная доза 2,4% р-ра 5-6 мг/кг массы тела в течение 30 мин в/в медленно.

- Поддерживающая доза – 0,5-0,9 мг/кг/ч в виде непрерывной инфузии или дробно в соответствующих дозах каждые 4-5 часов; у некурящих – 0,6, у курящих – 0,9, при сниженном клиренсе – 0,2 мг/кг/ч, у детей 1 мг/кг/ч.

- Дозу теofilлина титруют до достижения сыvороточной концентрации 10-15 мг/л. Максимальные безопасные дозы теofilлина, которые допустимы при отсутствии контроля концентрации его в сыvоротке крови: у детей до 12 лет – 20 мг/кг/сут, у подростков 12-16 лет – 18 мг/кг/сут, в возрасте 16 лет и старше – 13 мг/кг/сут (не более - 900 мг/сут).

2.3. *Парентеральные β_2 -агонисты. Показания к применению:*

- обострение БА является частью системной анафилактической реакции;
- имеется нарушение сознания, остановка дыхания, кровообращения;
- отмечается рефрактерность к ингаляционным β_2 -агонистам;
- рекомендуют пациентам не старше 40 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.
 - Адреналин – подкожно по 0,3 мл 0,1% раствора – три дозы каждые 20 мин, затем те же дозы каждые 4-6 ч.
 - Сальбутамол (нет в РБ, РФ) – медленная инфузия в/в 0,5 мг/ч.

3. *Терапия третьей линии тяжелого обострения БА:*

- Магния сульфат.
- Гелиокс.
- Респираторная поддержка.

3.1. *Магния сульфат*

- *Механизм действия:* блокада кальциевых каналов гладкой мускулатуры бронхов, препятствует высвобождению ацетилхолина из нервных окончаний, предотвращает эффекты гистамина, метахолина.
- Эффективность изучена недостаточно, наиболее показан пациентам с $ОФВ_1 < 50\%$ от должного (В).
- Вводить в/в 2 г в течение 20 мин.
- Эффективна небулайзерная терапия сальбутамолом, разведенным в изотоническом растворе магния сульфата (А).
- Побочные эффекты: угнетение дыхательного центра, покраснение лица, легкая седация, тошнота, артериальная гипотензия.

3.2. *Гелиево-кислородная терапия (Гелиокс)*

Показания к применению:

- Тяжелое обострение БА и отсутствие ответа на стандартную терапию.
- Частота дыхания > 25 /мин.
- Выраженное диспноэ, ортопноэ.
- Участие в дыхании вспомогательных мышц $SaO_2 < 90\%$, $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст.

Противопоказания к применению:

- Нарушение сознания.
- Остановка дыхания.
- Нестабильная гемодинамика, потребность в вазопрессорах.
- $PaO_2 < 45$ мм.рт.ст, потребность в O_2 терапии с $FiO_2 > 40\%$.
- $PaCO_2 > 75$ мм.рт.ст, $pH < 7,25$.

3.3. *Показания для проведения неинвазивной вентиляции легких при тяжелом обострении БА:*

- Выраженное диспноэ в покое.
- Гиперкапния ($PaCO_2 > 60$ мм.рт.ст.).
- Признаки повышенной работы дыхания.
- Нет признаков утомления пациента.
- Нет нарушения сознания.

Абсолютные показания к интубации трахеи и ИВЛ при астматическом статусе:

- Остановка дыхания.
- Нарушение сознания.

- Нестабильная гемодинамика (систолическое АД < 70 мм.рт.ст., ЧСС < 50 или > 160/мин).
- Общее утомление пациента.
- Утомление дыхательных мышц.
- Рефрактерная гипоксемия: $PaCO_2 > 60$ мм.рт.ст. при $FiO_2 > 60\%$ (фракция кислорода во вдыхаемой смеси).

Терапия, не рекомендованная при тяжелом обострении БА: седативные ЛС, муколитики, тиопентал, введение больших объемов жидкости, антибиотики (показаны только в случае бактериальной инфекции), бронхоальвеолярный лаваж, плазмаферез.

6.5. ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Выбор терапии, основанный на учете фенотипа БА, более оправдан, чем стандартная терапия, к которой некоторые пациенты могут быть резистентны. Однако в настоящее время не имеется единых рекомендаций, регламентирующих терапию различных фенотипов астмы. Наиболее успешно разработано этиопатогенетическое лечение атопической БА. Лечение других фенотипов БА различается по набору ЛС поддерживающей терапии, дозам, последовательности их назначения, ответу на лечение, методам профилактики обострений.

Атопическая БА

- Элиминационный (гипоаллергенный) режим.
- Аллергенспецифическая иммунотерапия.
- Антитела к IgE (Омализумаб).
- В стадии разработки, на этапе экспериментальных и клинических исследований находятся иммуномодуляторы, оказывающие влияние на Th2-клетки, которым отводится центральная роль в патогенезе астмы: анти-IL-5 моноклональные антитела, антагонисты IL-4- и IL-13-рецепторов, ингибитор Th2-клеток - суплатаст тозилат и др.
- Лечение сопутствующих аллергических заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия и др.).

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)

Метод основан на введении в организм пациента возрастающих доз причинно-значимого аллергена, что приводит к формированию иммунологической толерантности (неотвечаемости), результатом которой является уменьшение или полное исчезновение клинических симптомов заболевания, предупреждение его прогрессирования и исключение зависимости от ЛС. ВОЗ признано, что АСИТ является наиболее эффективным методом противорецидивного лечения БА и других IgE-зависимых аллергических заболеваний.

Механизм АСИТ обусловлен стимуляцией регуляторных Т-клеток, секретирующих иммуносупрессивные цитокины - IL-10 (интерлейкин 10) и TGF- β (трансформирующий фактор роста β), переключением Т-клеточного ответа с Th2-типа на Th1-тип с изменением профиля цитокинов, увеличением продукции «блокирующих» IgG₄-, IgG₁-, sIgA- и sIgM-антител, уменьшением синтеза IgE-антител, образованием антиидиотипических антител.

АСИТ меняет характер реагирования организма на причинно-значимый аллерген и имеет *преимущества перед фармакотерапией*:

- после прекращения лечения длительно сохраняется постиммунотерапевтическая ремиссия;
- предотвращается расширение спектра сенсibilизирующих аллергенов;
- предупреждается прогрессирование заболевания и развитие его осложнений;
- снижается или исключается потребность в ЛС.

Показания для назначения АСИТ: подтверждение этиологической роли аллергена и невозможность прекращения контакта пациента с этим аллергеном.

Наилучшие результаты АСИТ достигаются при проведении лечения на ранних стадиях БА. Абсолютно неприемлемы и дискредитируют метод рекомендации о назначении АСИТ лишь в случае неэффективности предшествующей медикаментозной терапии. Как известно, рецидивы заболевания, неэффективная фармакотерапия приводят к формированию полисенсibilизации к аллергенам, утяжелению течения и необратимым осложнениям заболевания.

Противопоказания к применению АСИТ: обострение астмы, все тяжелые заболевания.

АСИТ проводит аллерголог в условиях специализированных отделений и/или аллергологических кабинетов. Наиболее часто аллерген в организм пациента вводится инъекционно, в последние десятилетия с успехом используются сублингвальный, сублингвально-пероральный и пероральный методы, отличающиеся простотой выполнения и наименьшим числом осложнений. Оптимальная продолжительность АСИТ составляет 3-5 лет.

Для лечения БА и аллергического ринита на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета разработаны, утверждены МЗ РБ и внедрены в практическое здравоохранение пероральные низкодозовые аллерговакцины, содержащие широко распространенные бытовые и эпидермальные аллергены; метод внутрикожной АСИТ бытовыми аллергенами, метод аутосеротерапии (аутосерогистаминотерапии). Внутрикожное введение аутосыворотки (или аутосыворотки с гистамином) позволяет «десенсibilизировать» организм пациента к биологически активным веще-

ствам с, содержащимся в сыворотке, усиливает общий антиаллергический ответ, сопровождаемый появлением антимедиаторных, антицитокиновых, антиидиотипического антител.

- **Антитела к IgE (Омализумаб)** – человеческие моноклональные антитела против IgE. Уменьшают циркуляцию IgE-антител в сыворотке, снижает экспрессию рецепторов (FcεRI и FcεRII) для IgE на поверхности тучных клеток, базофилов, моноцитов и дендритных клеток. Снижает частоту симптомов и обострений БА, потребность в ЛС неотложной помощи, уменьшает потребность в иГКС и системных ГКС.

- Показан при среднетяжелой или тяжелой аллергической БА в случае незначительной эффективности комбинации высоких доз иГКС или системных ГКС с β₂-агонистами длительного действия, антилейкотриеновыми препаратами и др. ЛС для контроля над симптомам БА, или невозможности использования этих ЛС из-за выраженных побочных реакций.

- Уровень общего IgE в сыворотке крови до начала лечения должен составлять от 30 до 1500 МЕ/мл.

- Одобрен для использования у взрослых и детей старше 6 лет.

- Вводят подкожно каждые 2-4 недели в зависимости от дозы, которую подбирают с учетом веса пациента и уровня IgE в сыворотке крови.

- **Побочные эффекты:** системные реакции (анафилаксия) наблюдаются у 1-2-х пациентов на 1000, чаще в течение 2-х часов после первых инъекций ЛС. Рекомендовано медицинское наблюдение в течение 2-х часов после первых трех инъекций, и до 30 минут при каждой последующей инъекции. Существенным недостатком омализумаба является его высокая стоимость – от 10000 до 30000 долларов на год лечения.

Другие биологические ЛС, подавляющие Th2-ответ (антицитокиновая терапия моноклональными антителами против интерлейкина 4, 5, 8, 13), в настоящее время не одобрены для применения в клинической практике.

Аутоиммунная БА

- Поддерживающая терапия проводится, как правило, высокими дозами иГКС в комбинации с β₂-агонистами длительного действия, пероральными ГКС;

- В качестве ЛС иммуносупрессирующей терапии могут применяться цитостатики (циклоsporин, метотрексат и др.). Цитостатики подавляют активность Т-клеток, позволяют снизить дозу ГКС, но их применение остается сомнительным из-за большой вариабельности эффектов, частых побочных реакций и ограниченного клинического опыта.

Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма

- Аллергенспецифическая иммунотерапия инфекционными аллергенами (грибковыми, бактериальными).
- Патогенетическая терапия инфекций.

Иммунодефицитная (инфекционно-опосредованная) астма

- Антибактериальные, противовирусные, антимикотические, противопаразитарные ЛС.
- Иммуномодуляторы (иммуностимуляторы Т-, В-клеточного звена системы иммунитета, фагоцитоза).

Бронхиальная астма физического усилия

- Обязательные регулярные дозированные физические нагрузки.
- Профилактика эпизодов обструкции: за 5-10 минут до физической нагрузки ингаляции β_2 -агонистов короткого действия; поддерживающая терапия – антилейкотриеновые лекарственные средства, кромогликат натрия.

Холинергическая БА

- Холинолитики короткого (окситропиума бромид, ипратропиума бромид) или длительного действия (тиотропиума бромид), комбинированные ЛС (холинолитики+ β_2 -агонисты короткого действия).
- Наилучшее время приема суточной дозы ИГКС или пероральных ГКС - 15 ч; теофиллинов с длительностью действия 24 часа - около 18-19 ч.

Аспириновая астма

- Исключение НПВС. При необходимости приема НПВС предпочтительнее назначение слабых ингибиторов циклооксигеназы или избирательных ингибиторов изофермента циклооксигеназы-2 после подъязычных проб (таблица 13).
 - Не рекомендовано назначение гидрокортизона гемисукцината, а также таблетированных ЛС в желтой оболочке, в состав которой входит тартразин, вследствие чего возможны перекрестные реакции с НПВС.
 - Соблюдение диеты, исключающей продукты с высоким содержанием натуральных салицилатов и красителя тартразина.
 - Часто требуются пероральные ГКС.
 - Может быть эффективна десенситизация аспирином, она особо показана при сопутствующих ревматологических заболеваниях, ишемической болезни сердца.
 - Лечение сопутствующего ринита, крапивницы, ангионевротического отека и др. анафилактических реакций способствует улучшению течения БА.

Таблица 13 – НПВС как сильные и слабые индукторы бронхоспазма при аспириновой бронхиальной астме

<i>Сильные ингибиторы циклооксигеназы</i>	<i>Слабые ингибиторы циклооксигеназы*</i>	<i>Избирательные ингибиторы изофермента циклооксигеназы -2</i>
Аспирин, диклофенак, дифлунизал, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамат, мефенамовая кислота, набуметон, напроксен, пироксикам, сулиндак, толметин, фенпрофен, флурбипрофен, этодолак	Ацетаминофен (парацетамол, параацетаминофен), салицилат натрия, салицилат холина, салициловая кислота, трисалицилат магния холина, фенилбутазон	Мелоксикам*, нимесулид*, рофекоксиб**, целекоксиб**, парекоксиб**, эторикоксиб
* - относительно безопасные ЛС (перекрестные реакции у 2-10% пациентов), возможно применение после подъязычных проб. ** - единичные случаи гиперчувствительности.		

Стероидозависимая и стероидорезистентная БА

- Тактика ведения пациентов
 - тщательная верификации диагноза астмы;
 - элиминация аллергенов и триггеров;
 - психосоциальная поддержка.
- Адекватная поддерживающая терапия:
 - комбинированное назначение ИГКС и пероральных ГКС;
 - цитостатики (циклоспорин, метотрексат).

Профессиональная БА

- Обязательное прекращение контакта с профессиональными этиологическими агентами (приводит к ремиссии у 30-40%).
- Профессиональный отбор при поступлении на работу.
- Фармакотерапия не имеет различий с терапией непрофессиональной БА.

Бронхиальная астма, требующая обязательной разработки индивидуальных протоколов лечения

Астма у пациентов пожилого и старческого возраста

- Астма у пожилых людей может быть как результатом длительно персистирующего заболевания, так и началом болезни. Во втором случае астма трудно диагностируется из-за низкого восприятия пациентами одышки, или предположения, что одышка является нормальным явлением в старости, а также отсутствием физической подготовки, или уменьшением физической активности, наличием ишемической болезни сердца, ХОБЛ.
- Значимость сенсibilизации к аллергенам с возрастом уменьшается, наиболее частой причиной тяжелых обострений являются инфекции. В связи с этим, пациентам должна быть своевременно проведена специфическая иммунопрофилактика инфекций.

- Лечение астмы у пожилых людей принципиально не отличается. Менее эффективна иммунотерапия, уменьшается толерантность к иГКС и β_2 -агонистам, эффективны антихолинергические ЛС. Побочные эффекты фармакотерапии наблюдаются чаще.

Астма у беременных

- Беременные с БА имеют более высокий риск неблагоприятных перинатальных исходов.

- Для матери и ребенка преимущества лечения астмы значительно превышают потенциальные риски развития побочных эффектов ЛС. Общие принципы терапии БА сохраняются.

- В таблице 14 представлена классификация опасности ЛС при беременности, предложенная FDA (Food and Drug Administration) - Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и ЛС США.

- Уменьшение объема поддерживающей терапии БА при беременности имеет низкий приоритет.

- Наблюдение за течением БА у беременных и коррекция терапии (при необходимости) проводятся ежемесячно.

- При ведении родов исключить применение либераторов гистаминов - тиопентала, морфина, тубокурарина. Для общей анестезии рекомендуются кетамин, фторотан, в качестве миорелаксантов – ардуан и сукцинилхолин.

- В послеродовом периоде не применять препараты ПГФ₂альфа и эргометрина, которые могут вызвать бронхоспазм.

- При стероидозависимой астме (прием системных ГКС) рекомендовано введение гидрокортизона каждые 8 часов в течение 24 ч после рождения ребенка.

- ***Астма в сочетании с заболеваниями, способными ухудшать ее течение:*** ишемическая болезнь легких, артериальная гипертензия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический ринит, синусит, синдром обструктивного ночного апноэ и др. Традиционная терапия БА дополняется лечением сопутствующих заболеваний, что улучшает клинический прогноз.

- При экстренном *оперативном вмешательстве пациентам с БА*, получающим высокие дозы иГКС или пероральные ГКС более 2-х недель в течение последних 6 месяцев, назначают периоперационно гидрокортизон (100 мг в/в до операции, во время и после нее), чтобы уменьшить риск развития надпочечникового криза в ответ на операционный стресс. Плановые оперативные вмешательства проводят в стадии ремиссии БА или при достижении хорошего контроля заболевания.

Таблица 14 – Классификация категорий потенциального риска ЛС для плода при бронхиальной астме у беременных

Лекарственное средство	Категория	Лекарственное средство	Категория
<i>Бронходилататоры</i>		<i>Ингаляционные стероиды</i>	
Сальбутамол	С	Будесонид	В
Метапротеренол	С	Беклометазон	С
Сальметерол	С	Флунизолид	С
Формотерол	С	Флутиказон	С
Тербуталин	В	Триамцинолон	С
Аминофиллин	NC	Преднизон	С
Теофиллин	С	Мометазон	С
Адреналин	Д		
<i>Антихолинергические ЛС</i>		<i>Кромоны</i>	
Атропин	С	Кромоллин натрия	В
Ипратропиума бромид	В	Недокромин натрия	В
Тиотропиума бромид	С		
<i>Антилейкотриеновые ЛС</i>		<i>Цитостатики</i>	
Монтелукаст	В	Метотрексат	Х
Зафирлукаст	В	Циклоспорин	С
Зилеутон	С		
<i>Системные ГКС</i>		<i>Антигистаминные ЛС</i>	
Триамцинолон	Д	Кетотифен	С
Бетаметазон	С	ЛС 2-3-го поколений (цетиризин, лоратадин, эбастин, фексофенадин, дезлоратадин)	С
Дексаметазон	С		
Беклометазон	В		
Преднизон	NC	<i>Анти-IgE (Xolair)</i>	
Метилпреднизолон	NC		
Все депо-препараты	С		
<p>Категория А: в контролируемых испытаниях риска для плода не выявлено.</p> <p>Категория В: изучение репродукции на животных не выявило риска для плода, исследования у беременных женщин не проводилось или наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали ЛС в 1 триместре.</p> <p>Категория С: тератогенное действие ЛС выявлено у животных, влияние ЛС на плод у беременных женщин не изучено, наличие риска не исключено.</p> <p>Категория Д: имеются доказательства риска для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие.</p> <p>Категория Х: абсолютно противопоказаны при беременности.</p> <p>Категория NC: ЛС, не отнесенные к определенной категории, не противопоказаны беременным, перед назначением необходимо сопоставить соотношение риск/польза.</p>			

6.6. ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

При лечении БА важно учитывать отношение пациента к лечению. В этой связи целесообразно обучение пациента независимо от стажа заболевания («астма-школа», беседы, письменные рекомендации, план действий при различных обстоятельствах, контроль состояния с помощью структурированных вопросников и т.д.).

Врач обязан представить пациенту всю необходимую информацию, касающуюся заболевания, методов его профилактики и лечения.

Пациента следует обучить особенности использования различных систем доставки ЛС в лёгкие, способам самоконтроля – пикфлоуметрии, ознакомить с мероприятиями по ограничению контакта с причинно-значимыми аллергенами и неблагоприятными факторами окружающей среды.

Успех лечения БА во многом зависит от согласованности действий врача и пациента, выполнения пациентом рекомендаций врача.

Контрольные тесты

Назовите правильный ответ (ответы в конце раздела)

1. Какой вид аллергенов наиболее часто вызывает аллергическую форму бронхиальной астмы?

1. *пыльцевые*
2. *эпидермальные*
3. *пищевые*
4. *микрочлещи рода «Дерматофагоидов»*
5. *лекарственные и химические*

2. Бронхиальную астму от других форм обструктивных заболеваний отличает:

1. *эозинофильная инфильтрация стенки бронхов*
2. *гипертрофия и гиперплазия желез подслизистого слоя*
3. *гипертрофия гладких мышц бронхов*
4. *обратимость бронхиальной обструкции*
5. *все перечисленное*

3. Какими механизмами обусловлен приступ бронхиальной астмы?

1. *спазмом гладкой мускулатуры мелких бронхов*
2. *отеком слизистой оболочки мелких бронхов*
3. *обтурацией мелких и средних бронхов секретом бронхиальных слизистых желез*
4. *все вышеперечисленное*

4. Перечислите заболевания, при которых часто встречается аллергия к клещам домашней пыли:

1. *эмфизема легких*
2. *хроническая обструктивная болезнь легких*
3. *бронхиальная астма*
4. *круглогодичный аллергический ринит*

5. Основным аллергенным началом домашней пыли являются:

1. *микрорганизмы*
2. *споры плесневых грибов*
3. *библиотечная пыль*
4. *клещ домашней пыли*
5. *пыльца домашних растений*

6. Укажите неспецифические триггеры бронхиальной астмы:

1. *курение, дымы, смог*
2. *сульфиты, окислы серы, озон*
3. *нервно-психические факторы*
4. *продукты сгорания дизельного топлива*
5. *все перечисленные факторы*

7. При атопической бронхиальной астме кожные аллергические пробы следует оценивать через:

1. 4-6 часов
2. 10-20 минут и 4-6 часов
3. 12-24 часа
4. 10-20 минут
5. 48 часов

8.Провокационный ингаляционный тест с бытовыми аллергенами можно проводить:

1. при умеренных клинических проявлениях бронхиальной астмы
2. в период обострения бронхиальной астмы
3. в фазу ремиссии заболевания
4. в любое время

9.Какие признаки указывают на атопическую форму бронхиальной астмы?

1. отягощенная наследственность по аллергии
2. связь приступов с определенным аллергеном
3. эозинофилия крови и мокроты
4. выявленная сенсibilизация к определенному аллергену
5. все перечисленные

10.Для оценки неспецифической бронхиальной гиперреактивности при бронхиальной астме проводят провокационные ингаляционные тесты:

1. с гистамином
2. с сальбутамолом
3. с метахолином
4. с фенотеролом
5. с аллергеном

11.Профилактика обострения аспириновой бронхиальной астмы включает полную отмену:

1. папаверина
2. дибазола
3. аспирина и ЛС, его содержащих
4. сульфаниламидов
5. пенициллина

12.При приступе бронхиальной астмы в первую очередь назначают:

1. ингаляционные β_2 -агонисты
2. ингаляционные глюкокортикостероиды
3. внутривенно эуфиллин
4. антигистаминные
5. холинолитики

13.При усилении обструкции преимущественно в ночное время предпочтительнее использовать:

1. атровент
2. сальбутамол
3. сальметерол

4. *теофиллин*

5. *фенотерол*

14. Определите критерии назначения ингаляционных глюкокортико-стероидов при бронхиальной астме:

1. *лейкоцитоз, лихорадка*

2. *кашель с мокротой*

3. *эозинофилия крови*

4. *ингаляции β_2 -агонистов короткого действия более 2 дней в не-делю*

15. При тяжелом приступе бронхиальной астмы в первую очередь назначают:

1. *ингаляции β_2 -агонистов короткого действия с помощью небулайзеров*

2. *ингаляционные кортикостероиды*

3. *внутривенно эуфиллин*

4. *антигистаминные*

5. *внутривенно кортикостероиды*

16. Какие из перечисленных ЛС не назначают при обострении бронхиальной астмы?

1. *ингаляционные кортикостероиды*

2. *седативные ЛС*

3. *продолжительные формы теофиллинов*

4. *продолжительные формы β_2 -агонистов*

5. *антигистаминные*

17. При аллергической бронхиальной астме противопоказаны:

1. *пенициллин*

2. *преднизолон*

3. *фенотерол*

4. *β -адреноблокаторы*

5. *ипратропия бромид*

18. Эозинофилия крови бывает при:

1. *атопической астме*

2. *лекарственной аллергии*

3. *паразитарных инвазиях*

4. *эозинофильных инфильтратах легких*

5. *всех перечисленных болезнях*

19. Для атопической формы бронхиальной астмы легкого течения характерны:

1. *хроническая легочная недостаточность*

2. *неполные ремиссии вне контакта с аллергеном*

3. *полные ремиссии вне контакта с аллергеном*

4. *эмфизема легких*

5. *все перечисленные состояния*

20. Системные побочные эффекты топических ингаляционных глюкокортикостероидов:

1. *остеопороз*
2. *стероидный диабет*
3. *ульцерогенное действие*
4. *крайне редки*
5. *синдром Иценко-Кушинга*

21. Среди перечисленных ингаляционных глюкокортикостероидов наименьшей общей биодоступностью обладает:

1. *беклометазона дипропионат* -
2. *флунизолит*
3. *мометазон фураат*
4. *флютиказон пропионат*
5. *триамцинолона ацетонид*

22. Бронхолитическое действие сальметерола начинается:

1. *в течение 1-й минуты после ингаляции и продолжается 4-6 часов*
2. *в течение первых 30 минут после ингаляции и продолжается в течение 12 часов*
3. *в течение первого часа*
4. *в конце первой недели лечения*

23. У пациента с астмой выявлен полипоз носа. С целью профилактики лекарственной непереносимости ему необходимо исключить прием:

1. *сульфаниламидов*
2. *антибиотики тетрациклинового ряда*
3. *противогрибковых ЛС*
4. *ацетилсалициловой кислоты*
5. *местных анестетиков*

24. Для обструктивных нарушений внешнего дыхания характерно снижение:

1. *объема форсированного выдоха за первую секунду*
2. *жизненной емкости легких*
3. *пиковой скорости выдоха*
4. *минутного объема дыхания*
5. *дыхательного объема*

25. Что подразумевается под аллергенспецифической иммунотерапией?

1. *лечение антигистаминными препаратами*
2. *лечение гистаглобулином*
3. *введение специфического аллергена в постепенно возрастающей дозе*
4. *прием глюкокортикостероидов*
5. *все перечисленное*

Ответы

- | | | |
|---------|----------|----------|
| 1. 4 | 10. 1, 3 | 19. 3 |
| 2. 5 | 11. 3 | 20. 4 |
| 3. 4 | 12. 1 | 21. 3 |
| 4. 3, 4 | 13. 1, 3 | 22. 2 |
| 5. 4 | 14. 4 | 23. 4 |
| 6. 5 | 15. 1 | 24. 1, 3 |
| 7. 4 | 16. 2, 5 | 25. 3 |
| 8. 3 | 17. 1, 4 | |
| 9. 5 | 18. 5 | |

Литература

1. Аллергические болезни: пособие / Новиков Д.К., Новиков П.Д., Выхристенко Л.Р., Титова Н.Д. – Витебск: ВГМУ, 2012. – 204 с.
2. Аллергология. Т. 1, 2. Под ред. Г.Б. Федосеева, СПб: «Нордмед-Издат», 2001. – 530 с.
3. Белая книга WAO по аллергии 2011–2012 : резюме / под ред. Р. И. Сепиашвили, Т. А. Славянской. – М. : Медицина-Здоровье, 2011. – 12 с.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г. Перевод с английского. / Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2014. – 148 с.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.
6. Иммунопатология и аллергология. Стандарты диагностики и лечения. Под ред. Р.М. Хаитова. М., 2001, 105 с.
7. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы : Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 05.07.2012 г. № 768. – Прил. № 3. – 20 с.
8. Лолор Г., Фишер П., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология - М., Практика, 2000. - 784 с.
9. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. - Мн.: Высшэйшая школа, 1991.- 511 с.
10. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Руководство. М.: Мед.лит., 2009. – 464с.
11. Отраслевые стандарты обследования и лечения детей с аллергическими заболеваниями в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях. Руководитель рабочей группы В.Ф. Жерносек, Минск, 2012. – 47 с.
12. Патерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер А. Аллергические болезни (диагностика и лечение). Пер. с англ. - М., Медицина, 1997.
13. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, Т.В. Латышева, Л.В. Лусс и др.; Под общ. Ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. – М.: Литература, 2007. – 504 с.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: http://nrcii.ru/docs/1.bronchial_asthma.pdf . Дата доступа: 17.01.14.
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015 (update). The GINA reports are [Electronic resource]. – Mode of access: www.ginasthma.org. – 145 p.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список основных сокращений	3
Уровни доказательности.....	4
1. Определение. Эпидемиология	5
2. Этиология и патогенез бронхиальной астмы	6
3. Классификация бронхиальной астмы.....	9
4. Клиника и диагностика астмы	14
5. Дифференциальный диагноз	26
6. Лечение бронхиальной астмы.....	27
6.1. Лекарственные средства для купирования симптомов бронхиальной астмы.....	28
6.2. Лекарственные средства для поддерживающей терапии бронхиальной астмы.....	32
6.3. Противорецидивная поддерживающая терапия бронхиальной астмы	41
6.4. Лечение обострений бронхиальной астмы.....	47
6.5. Лечение отдельных форм бронхиальной астмы.....	53
6.6. Обучение пациента	59
Контрольные тесты	61
Литература	66

Учебное издание

Выхристенко Людмила Ростиславна

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Пособие

Редактор: Л.Р. Выхристенко
Технический редактор И.А. Борисов
Компьютерная верстка Л.М. Романовская

Подписано в печать . Формат бумаги 1/16.
Бумага типографская №2. Ризография.
Усл. печ. л. . Уч.-изд. л. .Тираж экз. Заказ № .
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государ-
ственный медицинский университет»
ЛП №02330/453 от 30.12.2013г.

Пр. Фрунзе, 27, 210023, Витебск