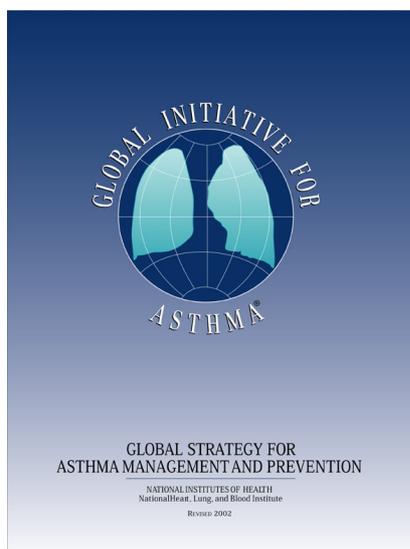


Бронхиальная астма

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором играют роль многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения. (GINA, 2002)

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- ⇒ Бронхиальная астма (БА) - независимо от степени тяжести - является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей.
- ⇒ Воспаление дыхательных путей вызывает их гиперреактивность, бронхиальную обструкцию и респираторные симптомы.
- ⇒ В результате воспалительного процесса возникает четыре формы бронхиальной обструкции: острый бронхоспазм, отек стенки бронха, хроническая обтурация слизью и ремоделирование стенки бронха.
- ⇒ Атопия, т.е. выработка избыточного количества антител IgE как реакция на воздействие аллергенов окружающей среды, является важнейшим идентифицируемым предрасполагающим фактором развития БА.
- ⇒ Отношение к БА как к воспалительному заболеванию влияет на постановку диагноза, профилактику и лечение.



С целью развития взаимодействия между врачами, лечебными учреждениями и официальными инстанциями в распространении информации о лечении пациентов, страдающих БА, была разработана программа, получившая название «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA), которая обеспечила механизм объединения результатов различных научных исследований в области лечения БА. Впервые доклад был подготовлен в 1995 году, в 2002 году обновлен.

Публикации в рамках программы GINA можно найти в Интернете (<http://www.ginasthma.com> и <http://www.atmosphere-ph.ru>).

Распространенность

Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных заболеваний. Эпидемиологические исследования, проведенные в Западной Европе в 90-е годы, свидетельствуют, что в общей популяции бронхиальная астма встречается более чем в 5%. Первые исследования в России, проведенные с использованием современных методологических подходов, также свидетельствуют о широкой распространенности этого заболевания. В России бронхиальной астмой болеет около семи миллионов человек. Однако диагноз нередко ставится поздно, чаще всего уже в период снижения активной жизни больного человека.

Этиология

Причины, приводящие к развитию бронхиальной астмы, на сегодняшний день неизвестны. Выделяют внутренние и внешние факторы риска.

Внутренние факторы (или врожденные характеристики организма) включают генетическую предрасположенность к развитию либо БА, либо аллергической сенсibilизации (т.е. атопии, определяемой как выработка повышенного количества IgE в ответ на воздействие внешних аллергенов), гиперреактивность дыхательных путей, пол и расу.

Внешние факторы модифицируют вероятность того, что БА разовьется у предрасположенных к этому людей. Эти факторы включают аллергены, профессиональные сенсibilизаторы, курение, воздушные поллютанты, респираторные инфекции, диету, социально-экономический статус и число членов семьи. Некоторые внешние факторы могут также вызывать обострения БА; их называют также усугубляющими факторами.

Потенциальные факторы риска для БА

ВНУТРЕННИЕ ФАКТОРЫ

- ⇒ Генетическая предрасположенность
- ⇒ Атопия
- ⇒ Гиперреактивность дыхательных путей
- ⇒ Пол
- ⇒ Расовая/этническая принадлежность

ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ

ВЕРОЯТНЫЕ ИНДУКТОРЫ /факторы, способствующие развитию БА у предрасположенных к этому людей/

Домашние аллергены

- ⇒ Домашняя пыль
- ⇒ Аллергены животных
- ⇒ Аллергены тараканов
- ⇒ Грибы

Внешние аллергены

- ⇒ Пыльца (триггер)
- ⇒ Грибы

Профессиональные (сенсibilизаторы)

Курение

- ⇒ Пассивное курение
- ⇒ Активное курение

Воздушные поллютанты

- ⇒ Внешние поллютанты
- ⇒ Поллютанты помещений

Респираторные инфекции

- ⇒ Гигиеническая гипотеза

Паразитарные инфекции

Социально-экономический статус

Число членов семьи

Диета и лекарства

Ожирение

ТРИГГЕРЫ /факторы, которые провоцируют обострения БА и/или являются причиной сохранения симптомов/

- ⇒ *Домашние и внешние аллергены (см. выше)*
- ⇒ *Поллютанты помещений и внешние воздушные поллютанты*
- ⇒ *Респираторные инфекции*
- ⇒ *Физическая нагрузка и гипервентиляция*
- ⇒ *Изменение погодных условий*
- ⇒ *Двуокись серы*
- ⇒ *Пища, пищевые добавки, лекарства*
- ⇒ *Чрезмерные эмоциональные нагрузки*
- ⇒ *Курение (активное и пассивное)*
- ⇒ *Ирританты, такие как домашние аэрозоли, запахи краски*

Внутренние факторы

Генетическая предрасположенность

Существуют веские доказательства того, что БА является наследственным заболеванием. Большое количество исследований продемонстрировали более высокий уровень распространенности БА и связанного с БА фенотипа у детей, чьи родители страдают БА, по сравнению с детьми, чьи родители не страдают БА. Фенотип, связанный с БА, может быть определен по субъективным показателям (например, симптомам), по объективным показателям (например, гиперреактивности дыхательных путей или уровню IgE в сыворотке) или по тем и другим параметрам. Несмотря на интенсивные усилия и возможности молекулярной биологии и генетики, конкретные гены, вовлеченные в наследственность атопии или БА, не идентифицированы. Кандидатами-маркерами генетической предрасположенности к бронхиальной астме являются следующие группы генов:

1. Гены, контролирующие иммунные реакции. Гены, локализованные в лейкоцитарном антигенном комплексе человека (HLA), могут определять специфичность реакции на некоторые аэроантигены. Генный комплекс локализован в хромосоме 6p и состоит из генов класса I, II, III, здесь же расположены гены, контролирующие 2 и 4 компоненты комплемента, В-фактора пропердина и др.
2. Гены, контролирующие провоспалительные цитокины. Была высказана гипотеза о том, что предрасположенность к БА связана с мутациями кластеров генов, регулирующих цитокиновый профиль на хромосоме 5. Некоторые гены, локализованные на длинном плече хромосомы 5q, могут играть важную роль в развитии и прогрессировании воспаления, связанного с БА или атопией. В первую очередь это относится к генам, кодирующим цитокины, интерлейкины (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12 /В-звено/, IL-13) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. IL-4, в частности, играет существенную роль в атопическом иммунном ответе как за счет переключения клеточного ответа в сторону Th2-подобных клеток, так и путем влияния на индукцию выработки IgE В-клетками. Это позволяет отнести ген IL_4 или гены факторов, регулирующих его экспрессию, к числу генов-«кандидатов», ответственных за развитие предрасположенности к атопии и БА.

Атопия

Атопия определяется как способность организма к выработке повышенного количества IgE в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды и выявляется по возрастанию уровня общего или специфического IgE в сыворотке, положительным результатам кожного прик-теста со стандартизированными аллергенами. Атопия является наиболее важным внутренним фактором.

Атопические болезни могут быть семейными. В большом количестве исследований описана связь между семейной предрасположенностью к БА и фенотипами, ассоциированными с гиперреактивностью дыхательных путей и уровнем общего IgE. Исследования в семьях показывают, что само по себе наличие атопической конституции у лиц, не страдающих БА, не влияет на риск развития БА у их родственников, но наличие атопии у пациентов с БА в дальнейшем усиливает вероятность развития БА у их родственников. Таким образом, несмотря на то, что атопия и БА могут наследоваться независимо друг от друга, сочетание БА и атопии или таких ее клинических проявлений, как экзема, у одного и того же индивидуума значительно увеличивает риск развития БА у его родственников. Наличие в семейном анамнезе пыльцевой аллергии или атопического дерматита без сопутствующей БА не рассматривается как фактор риска развития БА у потомства. С другой стороны, уровень распространенности изолированной БА (без сопутствующей пыльцевой аллергии или атопической экземы) существенно возрастает, если ближайшие родственники страдают именно БА, что позволяет говорить о наличии отдельного генетического фактора, контролирующего развитие БА. Риск возникновения БА у ребенка от родителей, страдающих атопией и БА, значительно выше, т.е. семейный анамнез сочетанной атопии и БА увеличивает риск развития БА у потомства.

Гиперреактивность дыхательных путей

Гиперреактивность дыхательных путей, т.е. состояние, при котором просвет бронхов сужается слишком легко или слишком мощно в ответ на провоцирующие вещества, является фактором риска для БА.

Это состояние имеет наследственный компонент и тесно связано с уровнем IgE в сыворотке и воспалением дыхательных путей. Тенденция к выработке повышенного количества общего IgE в сыворотке наследуется совместно с гиперреактивностью дыхательных путей; контролируемая геном гиперреактивность дыхательных путей располагается рядом с ключевой точкой, которая регулирует уровни IgE в сыворотке и располагается в хромосоме 5q. Гиперреактивность дыхательных путей на гистамин, протекающая без симптомов, является фактором риска для БА. Однако до сих пор не выяснено, развивается ли гиперреактивность дыхательных путей до развития симптомов БА, одновременно с ними или после развития симптомов БА.

Пол и расовая/этническая принадлежность

В детском возрасте мальчики болеют БА чаще, чем девочки. Однако вероятность повышенного риска развития БА для мальчиков не связана с полом, а вызывается более узким просветом дыхательных путей, повышенным тонусом бронхиального дерева и, возможно, более высоким уровнем IgE у мальчиков, что способствует повышенной бронхиальной обструкции в ответ на воздействие различных раздражителей. Дальнейшее подтверждение этой гипотезы вытекает из того, что это различие исчезает после 10 лет, когда отношение диаметр/длина бронхов становится одинаковым в обеих половых группах, вероятно из-за изменений размера грудной клетки, которые происходят в пубертатном периоде у мальчиков, но не происходят у девочек. В пубертатном периоде и в дальнейшем БА развивается чаще у девочек, чем у мальчиков. Распространенность БА у взрослых выше среди женщин, чем среди мужчин. Аспирииндуцированная БА чаще встречается у женщин.

Несмотря на то, что небольшая разница в распространенности БА между расами, проживающими в одном регионе, существует, она может быть связана, скорее всего, с социально-экономическими условиями, воздействием аллергенов, особенностями питания, чем с расовой предрасположенностью к возникновению БА (гораздо большая распространенность свистящих хрипов среди темнокожих детей по сравнению с белыми детьми, проживающими в США, также может быть объяснена социально-экономическими факторами и условиями окружающей среды).

Внешние факторы

Аллергены помещений (домашние аллергены)

К аллергенам помещений относят домашних клещей (клещей домашней пыли), аллергены животных, аллергены тараканов и грибы.

Домашний клещ. Это наиболее распространенные бытовые аллергены, ассоциированные с БА.

Основными видами домашнего клеща являются клещи-пироглифиды:

1. *Dermatophagoides pteronyssinus* (обитает в климате с постоянной влажностью - Северная Европа, Бразилия);
2. *D. Farinae* (выживает в сухом климате и распространен в областях с длинными зимами);
3. *D. Microceras*;
4. *Euroglyphus mainei*.

Они обычно представляют 90% видов клеща домашней пыли в районах с умеренным климатом. Клещи находятся на слущенной коже человека и животных, на которой колонизируются микрогрибки, дрожжи и бактерии. Клещи могут быть обнаружены на полу и имеют обыкновение заселять ковры, матрасы и мягкую мебель. Условиями роста являются температура от 22 до 26°C и относительная влажность выше 55%.

Аллергены домашнего клеща представлены цистеиновыми протеазами (аллергены группы I, сериновыми протеазами (аллергены группы III) и амилазой (аллергены группы IV). Эти аллергенные ферменты были обнаружены в фекалиях клещей. Аллергены группы II локализованы преимущественно в теле клеща, меньше – в фекалиях (*D. pteronyssinus* II, *D. farinae* II). В

домашней пыли преобладают аллергены из групп I и III; обнаруживается лишь небольшое количество аллергенов группы II. Интересно, что большинство важных аллергенов домашнего клеща обладают протеолитической активностью, в связи с чем они могут иметь более легкий доступ к иммунокомпетентным клеткам.

Аллергены животных. Домашние теплокровные животные являются источниками аллергенов, находящихся в секретах (слюне), экскретах (например, моче) и слущенном эпителии. **Кошки.** Аллергены кошек являются мощными сенсибилизаторами дыхательных путей. Основной аллерген – белок (Fel d1) – обнаружен на шкуре кошек, в секрете сальных желез и в моче, но не в слюне. Этот аллерген благодаря маленьким размерам частиц (около 3–4 микрон в диаметре) легко переносится по воздуху и вызывает быстрое возникновение респираторных симптомов у людей, сенсибилизированных к кошкам. Наибольшее количество кошачьих аллергенов определяется в домах, где содержатся кошки, но и в частных домах без кошек, общественных местах (клиники, кинотеатры и общественный транспорт и т.п.) находится достаточное количество аллергенных белков, способных вызвать клинические симптомы у высокосенсибилизированных людей. Одежда владельцев кошек является средством пассивного переноса Fel d1 в среду, где нет кошек. **Собаки.** Собаки продуцируют два важных аллергенных протеина – Can f1 и Can f2. Характеристики аллергенов собаки (размеры антигенпереносящих частиц, особенности распространения и т.д.) являются такими же, как и у кошек. Хотя между аллергенами кошек и собак имеется слабая перекрестная реактивность, аллергическая сенсибилизация к собакам не так распространена, как сенсибилизация к другим млекопитающим. Тем не менее, до 30% больных аллергией имеют положительные кожные тесты с экстрактами собак. Несмотря на то что существуют многочисленные породы собак (более 100) и разнообразные аллергены собаки, что создает проблемы в рандомизации экстрактов, основные аллергены собаки были выделены из собачьей шерсти и перхоти. **Грызуны.** Многие дети содержат грызунов в качестве домашних любимцев, кроме того существуют районы в черте города, где водятся дикие крысы и мыши. Аллергенность антигенов грызунов широко известна по воздействию на владельцев животных, у которых развивается сенсибилизация к протеинам мочи.

Аллергены таракана. Сенсибилизация к аллергенам таракана может быть такой же распространенной, как сенсибилизация к домашней пыли. Наиболее распространенными видами тараканов являются американский таракан (*Periplaneta americana*), немецкий таракан (*Blattella germanica*), азиатский таракан (*B. orientalis*), австралийский таракан (*P. australasiae*) и коричневополосочный таракан (*Supella supulledium*).

Внешние аллергены

Наиболее распространенными внешними аллергенами, вызывающими БА у предрасположенных людей, являются пыльца и грибы.

Пыльца. Аллергены пыльцы, вызывающие БА, в основном находятся в пыльце деревьев, трав и сорняков. Аллергены пыльцы находятся в частицах большого размера, и не ясно, как они проникают в бронхиальное дерево. Микрочастицы гранул крахмала высвобождаются из пыльцы, особенно после ливневого дождя, что, возможно, является причиной обострения БА, спровоцированного пыльцой. Концентрация пыльцы в воздухе различается в зависимости от месторасположения и атмосферных условий, но в целом пыльца деревьев преобладает ранней весной, пыльца трав – поздней весной и летом и пыльца сорняков – в течение лета и осени. Клинические и аэробιологические исследования показывают, что карты распространения пыльцы изменяются в результате воздействия культурных факторов (например, использование ввозимых из других регионов и стран растений в городских парках) и увеличения международного туризма. Хотя имеются доказательства того, что воздействие пыльцы может быть триггером БА, фактором, вызывающим обострение, нет доказательств того, что сенсибилизация к пыльце увеличивает риск развития БА.

Грибы. Плесневые и дрожжевые грибы могут играть роль аэроаллергенов (переносимых по воздуху вне помещений). *Alternaria* и *Cladosporium* (которые также являются и бытовыми аэроаллергенами внутри помещений) являются единственными грибами, которые были установлены как факторы риска для БА. В зонах с умеренным климатом грибы являются сезонными аллергенами, причем некоторые виды распыляют споры в теплые, сухие дни, другие усиливают спорообразование осенние дождливые ночи.

Профессиональные сенсибилизаторы

Постоянно пополняемый список на сайте Asmanet (<http://asmanet.com>) в настоящее время включает как минимум 361 профессиональное вещество, имеющее отношение к профессиональной БА.

Профессиональные сенсибилизаторы обычно классифицируются в соответствии с молекулярным весом. Механизм действия сенсибилизаторов с низким молекулярным весом остается в большой степени неизвестным. Высокомолекулярные вещества, вероятно, сенсибилизируют людей и становятся причиной обострения БА с использованием тех же механизмов, что и аллергены. Другим примером является острое воздействие раздражающих газов на рабочем месте, которое может индуцировать длительно сохраняющуюся гиперреактивность дыхательных путей, называемую когда-то синдромом реактивной дисфункции дыхательных путей и известной теперь как БА, индуцированная ирритантами.

Табакокурение

Сжигание табака, являющееся наиболее распространенным источником бытовых ирритантов, приводит к появлению обширной и комплексной смеси газов, испарений и частиц. В табачном дыме идентифицируется более 4500 компонентов и составных частей, среди которых находятся частицы, проникающие в респираторный тракт, полициклические гидрокарбоны, окись углерода, двуокись углерода, оксид азота, окислы азота и акролеин.

Пассивное курение. Существует подтверждение того, что воздействие табачного дыма (т.е. пассивное курение) увеличивает риск возникновения заболевания нижних отделов респираторного тракта в период внутриутробного развития – *in utero*, в младенческом возрасте и в детстве. Табачный дым, исходящий от курильщика, имеет большее термическое и токсическое воздействие, чем дым, вдыхаемый курящим человеком, и поэтому обладает более сильным раздражающим влиянием на слизистую респираторного тракта. Влияние пассивного курения на развитие БА у взрослых еще широко не исследовано, и имеющиеся данные весьма ограничены.

Активное курение. Несмотря на то что курение может увеличивать риск развития профессиональной БА у рабочих, подверженных действию некоторых профессиональных сенсибилизаторов (например, кислых ангидридов), все еще существуют ограниченные подтверждения того, что активное курение является фактором риска для развития БА. Однако активное курение связано с более значительным снижением функции легких у людей, страдающих БА, усилением тяжести БА и слабым ответом на лечение БА. Это подтверждает концепцию, что активное курение может усугублять тяжесть имеющейся БА даже без того, чтобы способствовать развитию БА.

Загрязнение воздуха

К аэрополлютантам относятся ирританты, как вне, так и внутри помещений.

Внешние поллютанты. Существует два основных типа загрязнения воздуха:

1. Индустриальный смог (комплекс частиц двуокиси серы);
2. Фотохимический смог (озон и окислы азота).

Они могут присутствовать одновременно в определенном месте. Уровни аэрополлютантов зависят от состояния погоды и местных географических условий. Попытки провести связь между увеличением случаев БА и загрязнением окружающей среды, не позволяют сделать окончательные выводы. Внешние поллютанты, такие как двуокись серы, озон и окислы азота, в концентрациях, которые отмечаются в сильно загрязненных городах, могут вызывать бронхоконстрикцию, транзиторное повышение гиперреактивности бронхиального дерева и влиять на аллергический ответ. Следовательно, теоретически поллютанты могут иметь отношение к развитию БА. Однако достоверных доказательств на сегодняшний день не получено.

Поллютанты помещений.

Основными поллютантами в помещениях являются оксид азота, окислы азота, окись углерода, двуокись углерода, формальдегид и биологические вещества, такие как эндотоксин. Источниками аэрополлютантов внутри помещения являются:

⇒ приготовление пищи с использованием природного газа или жидкого пропана, при котором выделяется окись углерода, двуокись углерода, двуокись серы, оксид азота и другие окислы азота;

- ⇒ приготовление пищи с использованием такого топлива, как дрова, керосин или уголь, которые выделяют при сжигании окись углерода, оксид азота и другие окислы азота и двуокись серы, а также твердые частицы, которые могут быть ингалированы;
- ⇒ использование приборов и каминов для обогрева с применением газа, дерева, угля и керосина, при сжигании которых выделяются окись углерода, двуокись углерода, оксид азота и другие окислы азота, ингалируемые частицы и копоть;
- ⇒ строительство и отделка с использованием пенистых материалов, клея, обожженных досок, прессованных досок, клееной фанеры, гранулированных досок, ковровых покрытий и тканей, которые содержат летучее органическое вещество формальдегид, а также использование красок или других материалов, из которых высвобождаются изоцианаты.

Некоторые данные говорят о том, что поллютанты внутри помещений могут иметь отношение к развитию БА, однако для доказательств этого необходимо проведение дальнейших исследований.

Респираторные инфекции

Респираторные инфекции имеют сложную взаимосвязь с БА. Респираторные инфекции, перенесенные в раннем периоде жизни, могут приводить как к возрастанию, так и к снижению риска развития новых случаев БА; респираторные инфекции в любом периоде жизни могут влиять на обострение БА. Существует четкая взаимосвязь между тяжелыми вирусными респираторными инфекциями в раннем возрасте и развитием БА в детстве. Существуют также доказательства того, что эта связь опосредована общим предыдущим дисбалансом иммунитета в сторону преобладания иммунного ответа 2 типа. Однако до сих пор точно не выяснено, могут ли вирусные инфекции в раннем детстве непосредственно вмешиваться в эволюцию иммунной системы и, таким образом, модифицировать риск последующего развития аллергии и БА.

Гигиеническая гипотеза

Улучшение гигиенических условий и снижение рециркуляции общих инфекций тесно связано с возросшей распространенностью атопии и атопических заболеваний в странах Запада.

Респираторная аллергия с меньшей частотой встречается среди людей, постоянно контактирующих с микробами, передающимися орально-фекальным путем или загрязняющими пищевые продукты. Гигиена, западный стиль жизни и полустерильная диета могут способствовать атопии за счет влияния на общую модель взаимоотношений симбионтов (комменсалов) и патогенной микрофлоры, что стимулирует лимфоидные ткани, ассоциированные с кишечником, способствуя появлению эпидемий аллергической астмы и ринитов в развитых странах. Наиболее последовательное подтверждение обратной связи между инфекцией и аллергией было получено при исследовании гепатита А. Другим фактором, способствующим защите от развития атопии и БА, является проживание ребенка на ферме. Условия проживания этих семей по многим показателям отличаются от других семей: большой численный состав семьи, большой контакт с домашними животными, частый обогрев дровами и углем, более низкая распространенность курения среди матерей, более высокая влажность и различные привычки питания. Ни один из этих факторов, тем не менее, не объясняет значительную обратную связь между атопией и проживанием детей на ферме. Скорее наоборот, контакт с домашним скотом и птицей принимается во внимание как объяснение взаимосвязи между фермерским образом жизни и снижением распространенности атопии. Распространенность атопии меньше среди детей из антропософских семей, чем детей из других семей. (Антропософия – религия XX столетия, выросшая из теософии.) Это дает основание полагать, что некоторые факторы, связанные с образом жизни антропософов (т.е. ограничением использования антибиотиков, малым количеством вакцинаций и диетой, содержащей живые лактобактерии), могут снизить риск атопии у детей.

Социально-экономический статус и количественный состав семьи

Другой объяснимой с точки зрения гигиенической гипотезы особенностью эпидемиологии аллергии является социально-экономический градиент, т.е. более высокий уровень распространенности БА и атопических заболеваний среди детей в развитых странах по сравнению с развивающимися, и большая распространенность заболевания среди обеспеченного населения в развивающихся странах. Социально-экономический статус семей, скорее, следует рас-

считать как суррогатный параметр, характеризующий стиль жизни, чем относить его к факторам риска в чистом виде (*per se*). Эти характеристики образа жизни могут включать привычки питания, число членов семьи, доступность медицинского обслуживания, пассивное курение, воздействие аллергенов или другие, пока неизвестные факторы.

Исследования продемонстрировали обратную взаимосвязь между БА и числом членов семьи: среди детей, не имеющих братьев и сестер или имеющих одного брата или сестру, распространенность БА выше, чем среди детей, имеющих несколько братьев или сестер^{140,141}. Многие авторы показали, что наличие нескольких братьев или сестер также обратно пропорционально распространенности ингаляционной аллергии, пыльцевой аллергии и БА.

Триггеры (факторы, вызывающие обострение и/или способствующие персистенции симптомов)

Триггеры – это факторы риска, которые вызывают обострение БА путем стимуляции воспаления и провоцирования острого бронхоспазма или того и другого. У каждого индивидуума в каждое конкретное время триггерами могут быть разные факторы. Они включают длительное воздействие причинных факторов (аллергены или профессиональные агенты), к которым уже sensibilizированы дыхательные пути пациента с БА. К триггерам относят также воздействие физической нагрузки, холодного воздуха, раздражающих газов, изменения погоды и чрезмерные эмоциональные нагрузки. Они не могут привести к началу БА, однако они ведут к обострению БА при своем воздействии. Для выявления каждого индивидуального триггера требуется тщательное изучение анамнеза заболевания.

Аллергены. У sensibilizированного пациента как внешние, так и аллергены помещений способны вызвать обострение БА.

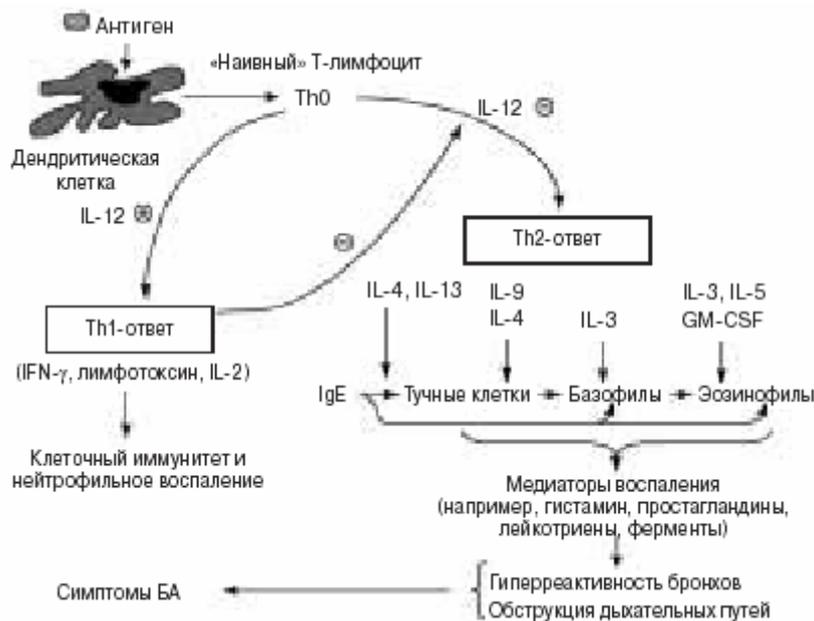
Загрязнение воздуха. Обострения БА могут вызывать другие раздражители, такие как древесный дым, домашние аэрозоли, испаряющиеся органические вещества (например, полироли или масло для приготовления пищи) и аэрополлютанты. При усилении застоя воздуха могут накапливаться продукты неполного сгорания, в том числе окись углерода и различные частицы органических и неорганических углеводородов, что сильно влияет на обострения БА. Важным триггером могут быть выхлопные газы автомобилей, особенно на дизельном топливе.

Респираторные инфекции. В противоположность слабой доказанности патогенетической роли вирусной инфекции в развитии БА, точно установлено, что эта инфекция может приводить к обострению заболевания. К этому имеют отношение респираторно-синцитиальный вирус, риновирус и вирус гриппа.

Респираторные вирусы могут вызывать обострение БА с помощью разных механизмов. Вирусные инфекции могут вызывать повреждение эпителия и провоцировать воспаление бронхиального дерева, и то и другое может приводить к возникновению симптомов БА. Другим механизмом является выработка вирусспецифических IgE-антител, которые идентифицированы для респираторно-синцитиального вируса и вируса парагриппа, причем эти вирусы могут вызывать выработку и высвобождение медиаторов аллергии из клеток легких человека. Кроме того, показано, что, по крайней мере, один вирус может потенцировать аллергический ответ на аллерген путем усиления высвобождения воспалительных медиаторов и стимуляции каскада воспалительных реакций, характерных для БА.

Физические нагрузки и гипервентиляция. Физическая нагрузка является, вероятно, самым распространенным триггером непродолжительных эпизодов появления симптомов БА. Механизмы обструкции, вызванной физической нагрузкой, преимущественно связаны с изменениями слизистой дыхательных путей, с сопутствующей гипервентиляцией, которая приводит к охлаждению или перегреванию бронхиального дерева, или с изменениями осмолярности жидкости, находящейся на слизистой респираторного тракта. Физическая нагрузка является специфическим стимулом для людей с БА, так как она редко приводит к обструкции у людей, не страдающих БА, даже при наличии других заболеваний дыхательных путей, таких как хронические бронхиты, муковисцидоз или бронхоэктазия. Гипервентиляция в сочетании с вдыханием холодного, сухого или даже горячего воздуха вызывает обострение БА с помощью неизвестных механизмов. Подобно физической нагрузке, гипервентиляция также является специфическим триггером для пациентов с БА.

Патогенез



Согласно современным представлениям, под астмой понимают персистирующее воспаление дыхательных путей, прежде всего бронхов, возникающее с участием различных клеточных элементов, среди которых ведущую роль играют тучные клетки и эозинофилы, способствующее развитию или выявлению (усилению) генетически обусловленной гиперреактивности бронхов и в сочетании с ней приводящее к бронхиальной обструкции, полностью или в значительной мере обратимой (по данным пикфлоуметрии на 15% и более) спонтанно или под воздействием бронходилатирующей или противовоспалительной терапии и клинически проявляющейся вариабильно - от незначительного затруднения дыхания, эпизодов хрипов и кашля до приступа экспираторного удушья.

В основе заболевания лежат три вида воспалительных реакций:

1. Острое воспаление дыхательных путей, приводящее к приступу БА, при контакте с аллергеном;
2. Хроническое воспаление, благодаря которому у ряда больных симптомы приобретают постоянный характер, а также развивается бронхиальная гиперреактивность: больной начинает реагировать на неспецифические раздражители, такие как холодный воздух, физические упражнения и т.п. Правильное и своевременное лечение способно полностью устранить проявления и последствия как острого, так и хронического воспаления;
3. При отсутствии лечения с течением времени у больного начинают преобладать процессы ремоделирования дыхательных путей. Стенка бронхов становится более толстой и ригидной за счет гипертрофии мышечного слоя и отложений коллагена. Этот процесс является необратимым и вызывает у больного стойкое (которое не поддается лечению) снижение воздушного потока.

Воспаление, развивающееся при БА – аллергическое, в основе лежат аллергические реакции в основном первого типа по классификации Джелла и Кумбса. Можно выделить три стадии аллергии, завершающиеся развитием воспаления:

1. Иммунологическая;
2. Патохимическая;
3. Патофизиологическая.

Иммунологическая стадия

Иммунная система осуществляет свои функции через антитело-опосредованные (гуморальный иммунитет) и клеточно-опосредованные (клеточный иммунитет) реакции. При гуморальных реакциях образующиеся из В-лимфоцитов плазматические клетки вырабатывают и секретируют специфические антитела, в то время как в реакции клеточного иммунитета вовлечены Т-лимфоциты. Кроме этого Т-клетки контролируют функции В-лимфоцитов и также участвуют в воспалительных реакциях, реализуя цитотоксическую активность (CD8+ «убийцы» Т-клеток) и вырабатывая цитокины. В большинстве случаев, особенно у детей и молодых людей, развитие БА связано с IgE-опосредованными (атопическими) механизмами. На уровне популяции участие атопических механизмов доказано у 40% больных БА – как детей, так и взрослых. На основе профиля выработки цитокинов охарактеризовано две различные субпопуляции Т-хелпера (Th), относящиеся к CD4+ лимфоцитам. Обе субпопуляции Т-лимфоцитов вырабатывают IL-3 и GM-CSF, однако Th1-хелперы вырабатывает предпочти-

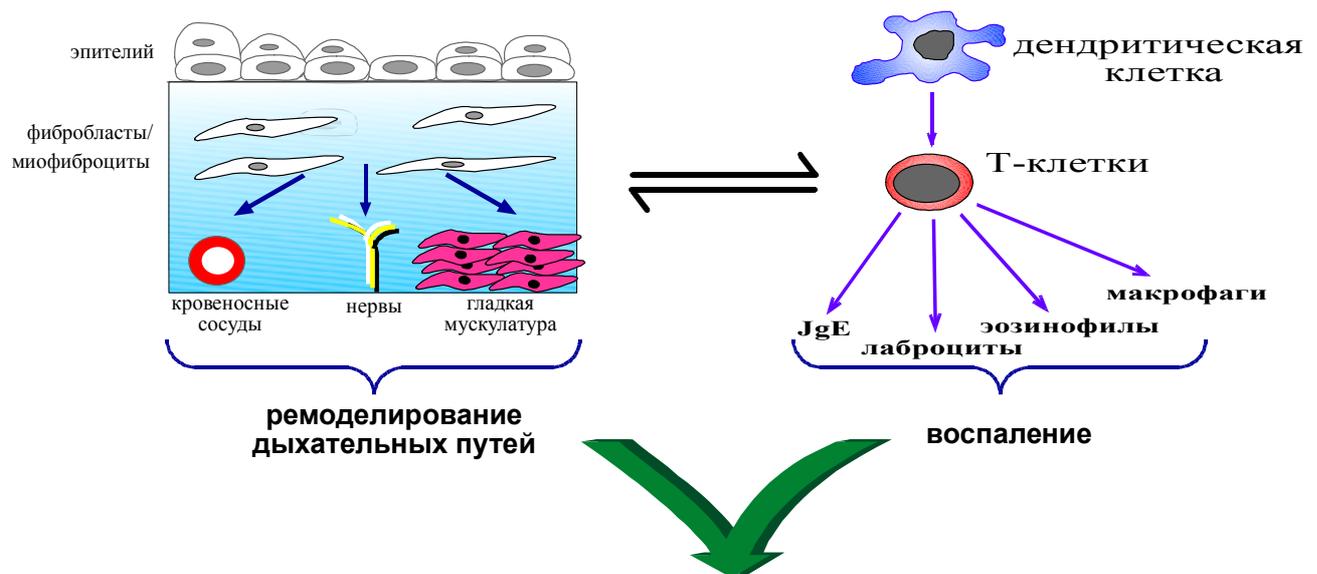
тельно IL-2, стимулирующий пролиферацию Т-лимфоцитов, а также интерферон- γ (IFN- γ), ингибирующий активацию В-лимфоцитов и синтез IgE), и фактор α некроза опухоли (TNF- α). Th2-хелперы, активно вовлеченные в патогенез БА, вырабатывают цитокины IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и IL-16. Th2-цитокины ответственны за развитие классической реакции гиперчувствительности замедленного типа (или клеточно-опосредованной реакции гиперчувствительности). Центральным цитокином аллергического ответа является IL-4, направляющий дифференцировку Т-клеток в Th2-хелперы и способствующий переключению изотипа В-клеток на синтез IgE. IL-4 регулирует экспрессию рецептора для интегринов VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), контролирует экспрессию Fc для IgE, рецепторов цитокинов и хемокинов, тем самым контролируя вовлечение лейкоцитов в каскад развивающихся при аллергической реакции событий. IL-13, другой вырабатываемый Th2-клетками цитокин, обладающий многосторонним воздействием на иммунологические и структурные компоненты, вовлекаемые в патогенез БА, также может рассматриваться как одна из мишеней для патогенетической терапии. Основным звеном в индукции иммунного ответа является активация Т-лимфоцитов антигенами, представляемыми вспомогательными клетками. Процесс развивается с участием молекул основного комплекса гистосовместимости (МНС): молекулы МНС II класса на CD4+ Т-клетках и молекулы МНС I класса – на CD8+ Т-клетках). Антигенпредставляющую функцию в дыхательных путях выполняют дендритические клетки. Они развиваются из костномозговых клеток-предшественников и формируют расположенную под эпителиальным слоем бронхов широкую сеть связанных между собой клеточных отростков. Отсюда под влиянием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), высвобождаемого активированными эпителиальными клетками, фибробластами, Т-клетками, макрофагами и тучными клетками, они мигрируют в местные лимфоузлы. После поглощения антигена, которому способствует локализованный на поверхности клеток IgE, дендритические клетки мигрируют в области высокой концентрацией лимфоцитов. Там под влиянием различных цитокинов они созревают до полноценных антигенпредставляющих клеток. Дендритические клетки также могут стимулировать поляризацию недифференцированных Т-хелперов (Th0) в Th2-подтип, вырабатывающий закодированные в кластере хромосомы 5q31–33 (кластере гена IL-4) цитокины. Присутствие активированных лимфоцитов и эозинофилов в биоптатах ткани бронхов пациентов как с атопической, так и с неатопической БА дает основание предполагать, что важным моментом в патогенезе БА является взаимодействие Т-лимфоцитов и эозинофилов, что также подтверждает и выявление в биоптатах бронхов больных атопической БА клеток, экспрессирующих IL-5. IL-5 – цитокин, играющий ведущую роль в регуляции функциональной активности эозинофилов, уровень его экспрессии в слизистой дыхательных путей больных БА коррелирует с маркерами активации как Т-лимфоцитов, так и эозинофилов.

Патохимическая стадия

Сущность патохимической стадии составляет миграция клеток воспаления в дыхательные пути, продолжительное пребывание в них, образование и выделение медиаторов и модуляторов воспаления.

Миграция клеток воспаления в дыхательные пути. Клетки периферической крови, включая эозинофилы, базофилы, лимфоциты и моноциты, мигрируют в воспаленные бронхи. Этот процесс начинается с повышенной экспрессии некоторых молекул эндотелиальной адгезии под действием отдельных воспалительных медиаторов. Молекулы адгезии прикрепляются к своим лигандам, экспрессированным на «катящихся» по эндотелию лейкоцитах, что приводит к прочному прикреплению лейкоцитов к эндотелиальным клеткам микрососудов. Важная роль в этих процессах принадлежит и вырабатываемым различными клетками хемокинам, которые, взаимодействуя с рецепторами на лейкоцитах и кооперируясь с эозинофилопоэтическими цитокинами IL-5 и GM-CSF, способствуют адгезии, самому процессу миграции, а также стимулируют лейкоциты к усиленной секреции медиаторов.

Выживание клеток в тканях дыхательных путей. При БА выживаемость клеток, таких как эозинофилы в дыхательных путях значительно увеличивается вследствие сниженного апоптоза.

Воспаление и ремоделирование дыхательных путей при БА**Бронхиальная астма**

Локализация воспаления при бронхиальной астме. Воспаление при БА развивается в ткани бронхов, хотя при ночной астме процесс может затрагивать также перибронхиальные ткани и альвеолы. В воспалительный процесс вовлекаются и центральные, и периферические бронхи, причем как изнутри, так и снаружи гладкомышечного слоя, – этот факт имеет значение для оптимальной доставки противовоспалительных препаратов. Наряду с традиционным взглядом на аллергическую БА как иммунопатологическое заболевание, в равной степени значимой моделью является теория сбоев в функционировании эпителия, в соответствии с которой реакция на повреждение и стресс (например, вирусы, поллютанты, аллергены) формирует микросреду, способствующую развитию Th2-ответа. Эпителиальные клетки являются источником цитокинов и хемокинов (например, GM-CSF, эотаксин, RANTES), способных поддерживать эозинофильное воспаление и секрецию факторов роста тучных клеток, таких как IL-6 и фактор стволовых клеток. Усиленное взаимодействие между активированными эпителиальными клетками и мезенхимальными клетками подслизистого слоя также способствует высвобождению большого количества цитокинов, способствующих развитию эозинофилии и стимулированию тучных клеток. Оценка нарушения работы эпителия как первичного поражения при БА также дает возможность объяснить патогенез БА, не связанной с IgE-опосредованными механизмами, такой как эндогенная БА, БА, связанная с непереносимостью аспирина и нарушенной продукцией PGE₂, и профессиональная БА, возникшая вследствие воздействия реактивных химикатов, например изоцианатов; при этом обнаруживаются эпителиальные конъюгаты.

Резидентные клетки лёгких в воспалении дыхательных путей. При БА ряд цитокинов и факторов роста, имеющих отношение к хронизации воспаления в дыхательных путях, продуцируются нормальными резидентными клетками бронхиального дерева (фибробластами, миофибробластами, эпителиальными клетками и клетками гладкой мускулатуры).

Фибробласты играют ключевую роль в ремоделировании дыхательных путей и воспалительном процессе. Они производят коллаген, ретикулярные и эластичные волокна, протеогликаны и гликопротеины аморфного экстрацеллюлярного матрикса (АЭМ). Несмотря на то что фибробласты рассматриваются в качестве постоянных клеток АЭМ, они сохраняют способность для роста и регенерации и могут эволюционировать в различные типы клеток, включая клетки гладкой мускулатуры, превращаясь в миофибробласты и, возможно, в гладкие мышцы.

Миофибробласты способствуют ремоделированию ткани путем высвобождения таких компонентов АЭМ, как интерстициальный коллаген, фибронектин и ламинин, и продуцируя факторы роста для кровеносных сосудов, нервов и гладкой мускулатуры. После ингаляционной провокации аллергеном количество миофибробластов в биоптатах бронхов увеличивается в связи с повышением возможностей для миграции их из глубины бронхиальной стенки по направлению к базальной мембране. Способность миофибробластов поддерживать ремодели-

рование ткани контролируют клетки эпителия бронхов, высвобождающие при активации или повреждении профиброгенные факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста (TGF- β). Одним из объяснений способствования миофибробластов процессу перестройки дыхательных путей является то, что нарушенный эпителиальный фенотип не позволяет восстанавливать нормальный эпителий, способный отвечать на повреждение или стресс адекватным восстановлением соответствующим рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), а это приводит к возрастанию выработки цитокинов и профиброгенного фактора роста.

Гладкомышечные клетки участвуют в хроническом воспалении дыхательных путей, взаимодействуя с тучными клетками, эозинофилами, активированными Т-лимфоцитами и моноцитами/макрофагами. Клетки гладкой мускулатуры бронхов также способны изменять структуру микросреды АЭМ и управлять ключевыми процессами перестройки дыхательных путей.

Клетки воспаления. Эозинофилы. В биоптатах бронхов больных хронической БА обнаруживают повышенное число активированных эозинофилов, наиболее часто локализованных под базальной мембраной. Эозинофилы обладают широким спектром биологической активности, включая способность высвобождать токсические гранулопротеины, активные радикалы кислорода, эйкозаниды (сульфидопептидные лейкотриены), тромбоцитаактивирующий фактор (PAF), цитокины Th2 и многочисленные факторы роста. Активация эозинофилов с последующей продукцией и высвобождением медиаторов может быть вызвана как иммунными, так и неиммунными механизмами. Активированные эозинофилы могут вызывать сокращение гладкой мускулатуры бронхов человека, увеличивать проницаемость капилляров и вызывать гиперреактивность дыхательных путей. Вместе с тем, введение моноклональных антител против IL-5 в течение 16 нед, снижая число эозинофилов в крови и мокроте практически до нуля, не оказывало влияния ни на раннюю и позднюю фазы ответа бронхов на воздействие аллергена, ни на гиперреактивность дыхательных путей. Эти наблюдения могут поставить под вопрос роль эозинофилов как провоспалительных клеток при всех формах БА, особенно с учетом того, что подобное снижение числа эозинофилов вызывается вводимым IL-12 или IFN без какой-либо очевидной физиологической или клинической пользы.

Тучные клетки встречаются в бронхах как здоровых людей, так и больных, страдающих БА. У больных БА они часто находятся в дегранулированном состоянии как при стабильном течении, так и после воздействия аллергена; в последнем случае количество дегранулированных клеток возрастает. Наряду с высвобождением аутоактоидных медиаторов, тучные клетки бронхов являются важным источником нейтральных протеаз, прежде всего триптазы, обладающей широким спектром действия на субстраты протеинов, рецепторы, активируемые протеазами.

Нейтрофилы Полиморфонуклеарные нейтрофилы долгое время рассматривались как полностью дифференцированные клетки, не способные к синтезу белка и выполняющие при воспалении только пассивную эффекторную роль фагоцитоза и высвобождения преформированных ферментов и цитотоксических веществ. Оказалось, однако, что нейтрофилы могут высвобождать широкий спектр ферментов, включая АЭМ-разрушающие протеазы (например, MMP-9 и эластазу), разновидности реактивного кислорода, цитокины и хемокины, такие как IL-1 β , TNF, IL-6 и IL-8. Количество нейтрофилов в дыхательных путях больных с хроническими и тяжелыми формами БА возрастает во время обострений респираторной вирусной инфекции или после воздействия аэрополлютантов, но их роль в патофизиологических изменениях при тяжелой форме БА требует уточнения.

Тканевые макрофаги синтезируют и секретируют активатор плазминогена и группу металлопротеиназ, которые могут разрушать различные экстрацеллюлярные матриксные макромолекулы, включая эластин, могут также быть вовлечены в процесс ремоделирования дыхательных путей, секретируя факторы роста, такие как фактор роста тромбоцитов (PDGF), основной фактор роста фибробластов (b-FGF) и NGF- β .

Патофизиологическая стадия

В патофизиологическую стадию развиваются процессы, обуславливающие клинические проявления БА:

1. Бронхиальная обструкция (обратимая и необратимая);
2. Гиперреактивность дыхательных путей.

Одним из основных компонентов необратимой обструкции бронхов является ремоделирование дыхательных путей.

Обструкция дыхательных путей

Воспалительный процесс в бронхах больных БА приводит к основному функциональному нарушению: обструкции дыхательных путей, вызывающей уменьшение воздушного потока, разрешающееся либо спонтанно, либо в результате терапии. Эти функциональные изменения вызывают симптомы БА: кашель, чувство стеснения грудной клетки и свистящие хрипы – с характерным для БА проявлением гиперреактивности дыхательных путей в ответ на воздействие бронхоконстрикторных стимулов. Кашель, вероятно, вызывается раздражением чувствительных нервных окончаний в дыхательных путях воспалительными медиаторами, и постоянно повторяющиеся приступы кашля могут быть единственными симптомами БА, особенно у детей («кашлевой вариант БА»).

Медиаторы воспаления могут вызывать чувство затруднения дыхания, влияя на центроостремительные нервы. В качестве крайнего проявления стимуляция центроостремительных нервов вследствие альвеолярной гипервентиляции или стресса, вызванного сильным приступом БА, может способствовать при сопутствующей гиперкапнии и гипоксемии желанию сделать непропорционально сильный вдох.

Фактически все функциональные нарушения при БА вызваны обструкцией, вовлекающей все участки трахеобронхиального дерева, но максимально выраженной в мелких бронхах диаметром от 2 до 5 мм. Во всех участках легких возрастает сопротивление дыхательных путей, максимальный экспираторный поток снижен при всех легочных объемах. Суженные периферические бронхи закрывают большую часть легких, приводя к значительному увеличению остаточного объема. Кроме того, гиперинфляция легких способствует желанию сделать глубокий вдох как адаптивная компенсаторная реакция, уменьшающая обструкцию дыхательных путей, за счет растяжения внутрилегочных дыхательных путей. Эти изменения значительно усиливают работу дыхания: работа по преодолению сопротивления дыхательных путей возрастает вследствие их сужения, а работа по сопротивлению эластичности возрастает из-за увеличения сопротивления легких и грудной клетки вследствие увеличения объема легких. Гиперинфляция перемещает диафрагму и межреберные мышцы в невыгодное для совершения механической работы положение таким образом, что они вынуждены функционировать при превышении субоптимальных границ кривой растяжение/сила сокращения. Увеличение работы мышц и снижение их эффективности приводит к утомлению дыхательной мускулатуры и развитию дыхательной недостаточности.

Бронхиальная обструкция включает несколько компонентов:

1. Бронхоспазм;
2. Закупорка бронхов вязким секретом в результате гиперкринии и дискринии;
3. Ремоделирование дыхательных путей.

Бронхоспазм. Проведенные исследования изотонического сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей у больных БА демонстрируют ее увеличение. Эти изменения сократительной функции могут быть результатом нарушений в контрактильном аппарате, в эластичности ткани гладкой мускулатуры или в экстрацеллюлярной матрице. Повышенная сократимость гладких мышц при БА, вероятно, связана с увеличением скорости сокращения. Это может сопровождаться ростом гладких мышц и/или изменениями в фенотипе клеток гладкой мускулатуры, причем при взаимодействии с воспалением дыхательных путей фенотип клеток варьирует (секреторный, пролиферативный, контрактильный). Воспалительные медиаторы, триптаза и катионные белки эозинофилов обладают способностью усиливать контрактильный ответ гладкой мускулатуры на другие медиаторы, в частности гистамин.

Закупорка бронхов вязким секретом в результате гиперкринии и дискринии. Хроническая гиперсекреция слизи, являющаяся определяющим симптомом хронического бронхита, характерна и для пациентов с БА, которые никогда не курили или не работали в пыльной среде. У больных БА не просто увеличивается объем секреции в бронхах; вырабатываемый секрет отличается так-же по вязкости, эластичности и реологическим свойствам. Эти качественные и количественные различия возникают как вследствие инфильтрации стенки дыхательных путей воспалительными клетками, так и из-за патологических изменений в секреторных клетках и кровеносных сосудах эпителия дыхательных путей и подслизистой. Патологическое повышение вязкости и «ригидность» этого секрета происходит не просто из-за повышенной выработки муцина, но и из-за скопления эпителиальных клеток, альбумина, попавшего в просвет бронхов из микрососудов, основных белков, выделенных из эозинофилов, и ДНК из разложившихся клеток воспаления. В мокроте больных БА эти изменения проявляются в виде слизистых сгустков (спирали Куршмана). Гиперсекреция слизистой при БА от-

ражает два отдельных типа патофизиологических механизмов: ответственный за метаплазию и гиперплазию секреторных клеток и ответственный за дегрануляцию секреторных клеток. Важными медиаторами метаплазии и гиперплазии бокаловидных клеток являются высвободившиеся в характерном для БА воспалительном каскаде вещества, которые включают эпидермальные и другие факторы роста, IL-4, IL-9 и IL-13. Дегрануляция бокаловидных клеток вызывается внешними стимулами (такими как дым, диоксид серы, хлор и аммиак), возможно посредством локального высвобождения нейропептидов или активации холинергических рефлексов. Возможно, более важной является дегрануляция, спровоцированная воспалительными медиаторами с секретогонной активностью, такими как нейтрофильная эластаза, химаза тучных клеток, лейкотриены, гистамин и непротеазные продукты нейтрофилов. Обнаружение свободной нейтрофильной эластазы в мокроте, выделяемой при обострении БА, дает основание предполагать, что она может быть важным индуктором секреции при тяжелых приступах.

Ремоделирование дыхательных путей. Утолщение стенки бронхов, характерное для их ремоделирования, развивается как в хрящевых, так и в мембранозных бронхах и может объяснить возникновение персистирующего и не полностью обратимого сужения дыхательных путей у больных БА.

Ремоделирование дыхательных путей – это гетерогенный процесс, приводящий к изменениям в соединительной ткани и нарушению структуры дыхательных путей вследствие динамического процесса дедифференцировки, миграции, развития и созревания структурных клеток.

В ремоделирование дыхательных путей при БА вовлечены несколько структурных образований. Субэпителиальная базальная мембрана бронхов часто нормальной толщины, но уже на ранних стадиях заболевания происходит утолщение и увеличение плотности lamina reticularis. Такое утолщение вызвано сетевидным отложением интерстициальных коллагенов I, III и V и фибронектина, вырабатываемых активированными миофибробластами, развивающимися из оболочки ослабленных фибробластов, лежащих непосредственно под эпителием. Наблюдение, что усиленное отложение коллагена в lamina reticularis происходит только при БА, дает основание предполагать, что это изменение является основополагающим нарушением, связанным с патогенезом заболевания. Комбинация повреждения эпителия, замедленное восстановление эпителия, повышенная выработка профиброзных факторов роста (например, TGF) и пролиферация и дифференциация фибробластов в миофибробласты являются центральными моментами в процессе ремоделирования дыхательных путей. Активированные миофибробласты вырабатывают широкий спектр факторов роста, хемокинов и цитокинов, способствующих пролиферации клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей и усилению проницаемости и нейрональных взаимодействий. С тех пор как эти изменения были обнаружены у детей еще до развития БА, было высказано предположение, что активация и реактивация мезенхимальной трофической единицы наряду с воспалением относятся к фундаментальным характеристикам БА, которые отличают заболевание у человека от многочисленных моделей острого воспаления, полученных на животных. Усиленное отложение матричных молекул, включая комплекс протеогликанов в глубоких слоях стенки бронхов, наблюдалось у пациентов, умерших в результате БА, и интенсивность этого отложения связана с продолжительностью заболевания.

АЭМ – это динамическая структура, характеризующаяся в норме равновесием между синтезом и контролируемым распадом компонентов АЭМ. Ведущую роль в этих процессах играют матричные металлопротеазы (ММП), селективно разрушающие компоненты АЭМ (ММП-2 и ММП-9), как и их ингибиторы – тканевые ингибиторы металлопротеазы TIMP-1 и TIMP-2. Матричные металлопротеазы, участвуя в высвобождении активных факторов роста, вовлечены в процессы ангиогенеза и гиперплазии гладких мышц, а также играют важнейшую роль в движении клеток воспаления и структурных клеток. Компоненты АЭМ также взаимодействуют с воспалительными клетками. Протеогликаны могут служить резервуаром для цитокинов и факторов роста, выполнять функции «ловушки» для воды, вызывающей персистирующий отек тканей, лигандов для молекул адгезии воспалительных клеток и промоуторов высвобождения медиаторов лейкоцитами и выживания клеток. Цитокины и факторы роста вызывают пролиферацию гладкой мускулатуры дыхательных путей и индуцируют синтез белков АЭМ. У больных БА, особенно при тяжелом хроническом течении заболевания, развивается гиперплазия гладкой мускулатуры дыхательных путей, бокаловидных клеток и подслизистых же-

лез. Все структурные изменения, происходящие в дыхательных путях больных БА, приводят к увеличению толщины бронхиальной стенки.

В последние десятилетия БА рассматривают как состояние, характеризующееся обратимой обструкцией бронхов. У большинства пациентов полная обратимость сохранявшихся на протяжении длительного времени отклонений в спирометрических показателях, таких как ОФВ₁, может наблюдаться после лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС). Однако у многих пациентов с БА после такого лечения выявляют остаточную обструкцию, сохраняющуюся даже у больных при бессимптомном течении заболевания, что, очевидно, является следствием ремоделирования дыхательных путей.

Ремоделирование дыхательных путей играет важную роль в патогенезе неспецифической гиперреактивности дыхательных путей, особенно тех ее компонентов, разрешение которых происходит медленно (более 1–2 лет) либо даже не полностью после приема ингаляционных ГКС.

Классификация

БА может быть классифицирована на основе этиологии, тяжести и особенностей проявления бронхиальной обструкции. Отечественные пульмонологи также иногда выделяют клинико-патогенетические варианты БА.

Этиология. Было предпринято много попыток классифицировать БА по этиологии, особенно в отношении сенсibilизирующих веществ окружающей среды. Такая классификация, однако, не может быть полной из-за наличия пациентов, у которых не выявлены причинные факторы окружающей среды. Тем не менее, усилия, направленные на идентификацию специфических причинных факторов окружающей среды, должны быть частью начальной клинической оценки, потому что это предоставляет возможность проводить элиминационные мероприятия при лечении БА. Принципиально выделение 2 форм бронхиальной астмы:

1. Экзогенная (преимущественно аллергическая) – при этой форме удаётся выявить внешние аллергены, которые вызывают симптомы, как правило ассоциируется с повышенным уровнем IgE в сыворотке и гиперэозинофилией мокроты;
2. Эндогенная (неаллергическая) – причины обострений неизвестны, уровень IgE в сыворотке как правило нормальный, обострения часто связаны с эпизодами вирусной инфекции, воздействием аэрополлютантов и др. неаллергическими факторами.

Степени тяжести. Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести течения (астма вне обострения) заболевания является важной, поскольку определяет тактику ведения больного. Степень тяжести определяется по следующим показателям:

- ⇒ количество ночных симптомов в неделю;
- ⇒ количество дневных симптомов в день и в неделю;
- ⇒ кратность применения (потребность) β_2 -агонистов короткого действия;
- ⇒ выраженность нарушений физической активности и сна;
- ⇒ значение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ее процентное соотношение с должным или наилучшим значением;
- ⇒ суточные колебания ПСВ.

Если пациент уже получает лечение, классификация тяжести заболевания должна основываться на имеющихся клинических признаках и количествах ежедневно принимаемых при этом лекарственных препаратов. Следовательно, пациенты с сохраняющимися (несмотря на проведение терапии, соответствующей данной ступени) симптомами легкой персистирующей БА должны рассматриваться как имеющие персистирующую БА средней тяжести. Аналогично у больного с сохраняющимися (несмотря на проводимое адекватное лечение) симптомами персистирующей БА средней тяжести должна быть установлена тяжелая персистирующая БА. Таким образом, комбинация текущего уровня симптомов и текущей ступени лечения дает возможность установить тяжесть БА для пациента и назначить соответствующее лечение.

Классификация БА по степени тяжести до начала терапии

<p>СТУПЕНЬ 1: интермиттирующая БА Симптомы реже 1 раза в неделю Короткие обострения Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц • ОФВ₁ или ПСВ ≥ 80% от должных значений • Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ < 20%</p> <p>СТУПЕНЬ 2: легкая персистирующая БА Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день Обострения могут влиять на физическую активность и сон Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц • ОФВ₁ или ПСВ ≥ 80% от должных значений • Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ = 20–30%</p> <p>СТУПЕНЬ 3: персистирующая БА средней тяжести Ежедневные симптомы Обострения могут влиять на физическую активность и сон Ежедневный прием ингаляционных β₂-агонистов короткого действия • ОФВ₁ или ПСВ от 60 до 80% от должных значений • Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ > 30%</p> <p>СТУПЕНЬ 4: тяжелая персистирующая БА Ежедневные симптомы Частые обострения Частые ночные симптомы Ограничение физической активности • ОФВ₁ или ПСВ ≤ 60% от должных значений • Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ > 30%</p>	→				
		Ступень I Интермиттирующая	Дневные симптомы < 1 в неделю Нет симптомов и нормальная ПСВ между обострениями	Ночные симптомы ≤ 2 в месяц	ОФВ₁ Вариабельность ПСВ ≥ 80% < 20%
		Ступень II Легкая персистирующая	> 1 в неделю, но < 1 в день Обострения могут нарушать активность	> 2 в месяц	≥ 80% 20-30%
		Ступень III Средней тяжести персистирующая	Ежедневно Обострения нарушают активность	> 1 в неделю	60-80% > 30%
		Ступень IV Тяжелая персистирующая	Постоянные Ограничение физической активности	Частые	≤ 60% > 30%

Классификация БА по степени тяжести с учетом объема поддерживающей терапии и ответа на лечение

Симптомы и функция легких на текущей терапии	Текущая степень лечения*		
	ступень 1: интермиттирующая	ступень 2: легкая персистирующая	ступень 3: персистирующая средней тяжести
	Уровень тяжести		
<i>Ступень 1: интермиттирующая</i> Симптомы реже 1 раза в неделю Короткие обострения Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц Нормальная функция легких между эпизодами проявления болезни	Интермиттирующая	Легкая персистирующая	Персистирующая средней тяжести
<i>Ступень 2: легкая персистирующая</i> Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день Обострения могут влиять на физическую активность и сон Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц, но реже 1 раза в неделю Нормальная функция легких между эпизодами проявления болезни	Легкая персистирующая	Персистирующая средней тяжести	Тяжелая персистирующая
<i>Ступень 3: персистирующая средней тяжести</i> Ежедневные симптомы Обострения могут влиять на физическую активность и сон Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю 60% < ОФВ ₁ < 80% от должного значения или 60% < ПСВ < 80% от лучшего личного показателя	Персистирующая средней тяжести	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая
<i>Ступень 4: тяжелая персистирующая</i> Ежедневные симптомы Регулярные обострения Регулярные ночные симптомы ОФВ ₁ ≤ 60% от должного значения или ПСВ ≤ 60% от лучшего личного показателя	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая

Клинико-патогенетические варианты бронхиальной астмы по Г.Б. Федосееву (1982). Выделяют 10 клинико-патогенетических вариантов:

1. Атопический
2. Инфекционно-зависимый
3. Аутоиммунный
4. Глюкокортикоидный
5. Дизовариальный
6. Выраженный адренергический дисбаланс
7. Холинергический
8. Нервно-психический
9. Аспириновый
10. Первично-измененная реактивность бронхов.

Выделение данных вариантов имеет в основном историческое значение и мало влияет на выбор терапии, которая определяется прежде всего степенью тяжести. Следует обратить внимание прежде всего аспириновую астму.

«Аспириновая» астма – вариант астмы, обусловленный непереносимостью аспирина и других НПВС. Встречается в 9,7-30% случаев. В основе лежит нарушение метаболизма арахидоновой кислоты. Под влиянием НПВС ингибируется активность циклооксигеназы и происходит преимущественный метаболизм арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути, в результате чего уменьшается уменьшение бронходилататорных (группы E) простагландинов и увеличивается образование бронхоконстрикторных ($F_{2\alpha}$). Кроме аспирина данными эффектами могут обладать другие НПВС и препараты, их содержащие, некоторые овощи (огурцы, цитрусовые, томаты, ягоды) и жёлтые красители, содержащие тартразин. В клинической картине «аспириновой» астмы можно выявить «аспириновую триаду»:

1. Непереносимость аспирина и других НПВС;
2. Полипозный риносинусит;
3. Приступы астмы, течение заболевания обычно тяжёлое, прогрессирующее.

Клиническая картина

Клиническая картина бронхиальной астмы включает ряд синдромов:

1. Бронхообструктивный синдром;
2. Синдром дыхательной недостаточности;
3. Признаки других атопических заболеваний (аллергический ринит, указания на крапивницу, анафилактический шок в анамнезе и др.);

и симптомов:

4. Кашель;
5. Одышка.

Важнейшим проявлением синдрома бронхообструкции следует считать появление сухих свистящих хрипов, которые могут определяться аускультативно над всей поверхностью грудной клетки, а при достаточной выраженности дистантно.

Основными отличительными особенностями всех симптомов при бронхиальной астме можно считать их приступообразность, тенденцию к появлению в ночное время, связь с внешними факторами (вирусные инфекции, аэрополлютанты, раздражающие запахи и др.).

Анамнез и оценка симптомов

При сборе анамнеза также следует обратить внимание на наследственность больного (наличие БА и других аллергических заболеваний у родственников больного), аллергологический анамнез и сезонность симптомов (ранняя весна – деревья; поздняя весна – цветы, травы, конец лета и осень – сорные травы). Например, наличие сезонного или круглогодичного ринита или конъюнктивита делает диагноз БА более вероятным. Появление одышки почти исключительно в определенных условиях (на рабочем месте, в каком-либо определенном помещении или дома у больного) и отсутствие ее при длительном проживании вне дома и т.п. позволяет не только заподозрить БА, но и определить круг возможных аллергенов.

Из-за наличия неспецифической гиперреактивности бронхов больные БА чрезмерно реагируют не только на аллергены, но и на другие раздражители – триггеры, например ухудшение дыхания может возникать при контакте с запахами парфюмерных изделий, чистящих средств

или спреев; теплым и холодным воздухом, выхлопными газами автомобилей, табачным дымом.

Ряд лекарственных средств может провоцировать появление приступов БА (нестероидные противовоспалительные средства, β -адреноблокаторы).

Вопросы, позволяющие заподозрить БА

- ⇒ Бывают ли у пациента приступы (повторяющиеся приступы) свистящих хрипов?
- ⇒ Бывает ли у пациента мучительный кашель по ночам?
- ⇒ Бывают ли у пациента свистящие хрипы или кашель после физической нагрузки?
- ⇒ Бывают ли у пациента свистящие хрипы, стеснение в грудной клетке или кашель в результате воздействия аэроаллергенов или поллютантов?
- ⇒ «Спускается ли в грудь» или продолжается более 10 дней простуда?
- ⇒ Наступает ли облегчение в результате антиастматического лечения?

Физикальное обследование

При объективном осмотре больных БА в промежутке между приступами могут полностью отсутствовать отклонения от нормы. Поэтому большую ценность представляет оценка симптомов в динамике – их быстрое (минуты, часы) появление и исчезновение после проведения лечебных мероприятий. Наиболее частой находкой являются сухие хрипы при аускультации. Однако некоторые пациенты с БА могут иметь нормальную аускультацию при значительной бронхиальной обструкции, выявляемой при объективном обследовании. Клинические признаки, такие как диспноэ, обструкция (сухие хрипы) и гиперинфляция, бывают чаще, если пациент обследуется во время наличия симптомов болезни. При обострении БА сокращение гладкой мускулатуры респираторного тракта, отек и гиперсекреция приводят к закрытию мелких (бесхрящевых) бронхов. С целью компенсации пациент дышит с большим легочным объемом для увеличения растяжения дыхательных путей во время вдоха, помогая, таким образом, сохранять их воздухопроводящую функцию. Следовательно, чем тяжелее бронхиальная обструкция, чем более выражена тенденция к уменьшению просвета дыхательных путей, тем больше должен быть объем легких, чтобы поддерживать просвет бронхов. Сочетание гиперинфляции и выраженной обструкции при обострении БА также приводит к гипервентиляции. Несмотря на то что свистящие хрипы являются наиболее частым симптомом БА, они могут отсутствовать при выраженном обострении. Тем не менее, в этом состоянии больные имеют другие признаки, отражающие тяжесть обострения, такие как цианоз, сонливость, затруднения при разговоре, тахикардию, вздутую грудную клетку, включение дополнительной мускулатуры и втяжение межреберных промежутков.

Лабораторные и инструментальные методы обследования

Исследование легочных объемов. Для диагностики БА применяется исследование легочных объемов, но более ценным с точки зрения диагноза является изучение кривой «поток-объем» (тахиспирометрия). Как правило, при БА отмечается резкое уменьшение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), в меньшей степени уменьшается общий объем форсированного выдоха (ФЖЕЛ), так как компенсаторное удлинение выдоха позволяет пациенту с бронхообструкцией выдохнуть примерно тот же объем воздуха, что и здоровому субъекту. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) также уменьшается незначительно (уменьшение ЖЕЛ все же отмечается из-за развития острой эмфиземы). Результатом этих процессов является уменьшение индекса Тиффно (ОФВ₁/ЖЕЛ) и в большей степени – уменьшение отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ. Значительно уменьшаются показатели скорости форсированного выдоха – пиковая скорость выдоха (ПСВ) и средняя мгновенная скорость выдоха (МОС) – 25–75%. На практике наиболее распространенными и надежными показателями для описания уровня бронхообструкции у больных БА являются ОФВ₁ и ПСВ.

Поэтому тяжесть бронхообструкции оценивают по соотношению величины ОФВ₁ или ПСВ с должным (для пола, возраста и роста больного) показателем:

1. ОФВ₁ или ПСВ₁ > 85% от должной величины – норма.
2. ОФВ₁ или ПСВ₁ = 80–85% от должной величины – обструкция легкой степени.
3. ОФВ₁ или ПСВ₁ = 80–60% от должной величины – обструкция средней тяжести.
4. ОФВ₁ или ПСВ₁ < 60% от должной величины – обструкция тяжелой степени.

Определение ОФВ₁ проводят с применением спирометра. Измерить ПСВ проще, для этого применяется простой по своей конструкции прибор – пикфлоуметр, благодаря ему можно

провести надежную оценку функции внешнего дыхания прямо у постели больного или на приеме в кабинете врача.

Другой важной точкой приложения пикфлоуметрии является проведение этого исследования в домашних условиях для повседневного контроля за состоянием больного БА. Пикфлоуметрию проводят в положении больного стоя или сидя. Больному предлагается сделать глубокий вдох после чего совершить форсированный (максимально быстрый) выдох в прибор. Измерения повторяют трижды, учитывается лучший из полученных показателей. Измерение ПСВ по утрам дает хорошее представление о течении заболевания, этот показатель находится в корреляции с величиной ОФВ₁ у больных с БА. Снижение утренней величины ПСВ изо дня в день является ранним признаком обострения БА. Высокие суточные колебания ПСВ (утро-вечер) являются косвенным показателем гиперреактивности. При хорошем контроле за течением заболевания ПСВ суточные колебания ПСВ (утро-вечер) не превышают 20%. Напротив, увеличение этого показателя более чем на 30% свидетельствует о наличии обострения и повышенном риске возникновения тяжелых астматических приступов.

Пикфлоуметры измеряют пиковую скорость выдоха (ПСВ), т. е. максимальную скорость, с которой воздух может выходить из дыхательных путей во время форсированного выдоха после полного вдоха. Значения ПСВ тесно коррелируют со значениями ОФВ₁. Пикфлоуметры - портативные, удобные и недорогие приборы. Они могут применяться не только в условиях поликлиник и больниц, но также дома и на работе, что помогает установить диагноз, определить тяжесть болезни и реакцию на лечение. С помощью пикфлоуметра можно на ранних стадиях выявить обострение заболевания, так как изменения ПСВ возникают задолго (за несколько часов или даже дней) до появления клинически значимых симптомов, причем раннее обнаружение изменений ПСВ позволяет вовремя провести профилактическое лечение и предупредить ухудшение состояния. На рис. 4 показано, как пользоваться пикфлоуметром. Показатели ПСВ у больного сравнивают с нормальными величинами, которые рассчитывают для всех видов пикфлоуметров в зависимости от роста, расы, пола и возраста больного. Если ПСВ ниже нормы, то либо имеет место обструкция бронхиального дерева, либо уменьшен объем легких (что может быть и при другой патологии легких). Диагноз астмы также вероятен, если:

Наблюдается значительное (более 15%) увеличение ПСВ после ингаляции (β₂-агонистов короткого действия (или увеличение ПСВ после курса лечения (β₂-агонистами короткого действия и кортикостероидами)

Увеличена амплитуда колебаний ПСВ. Амплитуду колебаний определяют, измеряя ПСВ утром после пробуждения, когда значения обычно наименьшие, и приблизительно через 12 ч, когда значения обычно самые высокие. Колебания ПСВ составляют более 20% у больных, получающих бронхолитические препараты, и более 10% у тех, кто не принимает этих лекарств

ПСВ уменьшается на 15% и более после бега или другой физической нагрузки.

Обратимость бронхообструкции является кардинальным признаком БА, позволяющим (при наличии клиники) подтвердить диагноз этого заболевания. Для ее выявления используют парное исследование ОФВ₁ или ПСВ – до и после ингаляции бронхолитика. Исследование обратимости бронхообструкции будет корректным лишь в том случае, когда больной за 6 ч перед исследованием не получал бронхолитики короткого действия (за 12 ч до исследования – β₂-агонисты длительного действия и пролонгированные теофиллины). Кроме того, это исследование не проводят у больных с нормальным уровнем ОФВ₁.

В качестве бронхолитика обычно используют β₂-агонисты (сальбутамол 400 мкг дозированного аэрозоля или 2,5 мг через небулайзер). Повторное измерение ОФВ₁ проводят через 15 мин. Чаше всего для оценки обратимости обструкции используется следующая формула:

$$\Delta \text{ОФВ}_1 = \frac{\text{ОФВ}_{1\text{долат(мл)}} - \text{ОФВ}_{1\text{исх(мл)}}}{\text{ОФВ}_{1\text{исх(мл)}}} \times 100\%$$

Прирост ОФВ₁ на 15% и более после назначения бронхолитиков свидетельствует в пользу диагноза БА.

Бронхопровокационный тест – это исследование направлено на выявление у больного бронхиальной гиперреактивности, которая встречается только у больных БА в отличие от других бронхообструктивных заболеваний.

Выявить бронхиальную гиперреактивность можно, используя различные неспецифические раздражители и бронхоконстрикторные агенты. В настоящее время хорошо изучены и стандартизированы методики бронхопровокационных тестов, основанные на вдыхании гистамина

и метахолина. В ходе теста больной вдыхает различное (нарастающее по концентрации) количество этих агентов. После каждой ингаляции проводят исследование ФВД ("поток-объем"). Мерой гиперреактивности является концентрация (РС20%) или кумулятивная доза бронхоконстрикторного агента (PD20%), приводящая к уменьшению величины ОФВ1 на 20% по сравнению с исходной. Проведение бронхопровокационного теста позволяет определить уровень бронхиальной гиперреактивности, установить диагноз БА в диагностически сложных случаях и контролировать эффективность проводимой терапии.

Решение о проведении этого исследования должен принимать врач-пульмонолог.

Лабораторные исследования. Изменения лабораторных показателей не всегда отмечаются у больных БА. Наиболее ценным для диагностики этого заболевания является повышенный уровень иммуноглобулина Е (IgE – специфический маркер аллергических реакций I типа), а также эозинофилия в крови и мокроте больных.

Аллергологическое исследование. Наличие у больного атопии (патологически высокая продукция IgE) само по себе не подтверждает диагноз БА, но повышает его вероятность в несколько раз. Кроме того, проведение аллергологического обследования у больного БА позволяет выявить спектр аллергенов и помочь пациенту избежать их. В настоящее время широкое распространение получили следующие исследования:

- ⇒ оценка уровня суммарного IgE в крови (см. выше);
- ⇒ кожные скарификационные аллерготесты – сравнительно простой и дешевый способ распознавания аллергии (как правило, исследование проводится со смесями различных аллергенов, но в последствии, для уточнения конкретных аллергенов, исследование можно детализировать);
- ⇒ выявление аллергоспецифического IgE в крови.

Лечение

При астме любой степени тяжести в бронхах имеется воспаление. Лечение астмы требует исключения влияния триггеров и выбора соответствующих лекарств для предупреждения развития симптомов. Также необходимо назначить препараты для быстрого облегчения симптомов и купирования приступов, если они появляются. Приступ может стать тем событием, которое заставит больного обратиться за медицинской помощью и начать лечение болезни. Необходимо длительное сотрудничество больного и врача. Обучение больного обязательно для реализации принципа самоведения. Больной должен знать, что делать регулярно и что - во время приступа. Кроме того, требуется постоянное мониторинговое состояние больного с целью корректировки лечебных мероприятий и плана ведения.

Для лечения бронхиальной астмы применяют два вида лекарств: препараты для экстренного оказания помощи, которые действуют быстро, купируя возникшие симптомы или приступ, и профилактические препараты длительного действия, которые предупреждают развитие проявлений болезни и таким образом помогают контролировать состояние. Больные должны понять, что профилактические препараты оказывают недостаточное действие во время приступа, если он появился, а лекарства для экстренного оказания помощи не дают долговременного эффекта, так как они не влияют на воспаление. Профилактические препараты при их ежедневном применении безопасны в течение длительного времени в отличие от средств скорой помощи.

Для лечения бронхиальной астмы предпочтительны ингаляционные препараты, так как они дают наивысший терапевтический эффект по сравнению с таблетками или сиропами. Это объясняется тем, что ингаляционные препараты в высоких концентрациях вводятся непосредственно в бронхиальное дерево, оказывая мощное терапевтическое воздействие и не вызывая значимых системных побочных явлений.

Перечень противовоспалительных препаратов

Наименование группы	Препараты	Механизм действия	Побочные явления	Эффективность при длительном применении	Немедленный эффект
Кортикостероиды (ад-ренокортикостероиды, глюкокортикоиды)	Ингаляционные: беклометазон, будесонид, флунизолид, флотиказон, триамцинолон	Противовоспалительные препараты. Предупреждают или угнетают активацию и миграцию воспалительных клеток; уменьшают отек бронхальной стенки, продукцию слизи и повышенную микроваскулярную проницаемость; увеличивают чувствительность b-рецепторов гладкой мускулатуры бронхов	Ингаляционные кортикостероиды(+)насколько известно, оказывают незначительное побочное действие. Применение спейсеров или полоскание рта и горла после применения препарата позволяют предупредить кандидоз полости рта. При превышении дневной дозы в 1 мг могут наблюдаться истончение кожи, склонность к обострению синяков и угнетению функции надпочечников. Кортикостероиды в виде таблеток и сиропов(+++) при длительном назначении могут приводить к остеопорозу, артериальной гипертонии, диабету, катаракте, супрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ожирению, истончению кожи и мышечной слабости	Ингаляционные:+++ Таблетки и сиропы:++	Ингаляционные:- Таблетки и сиропы:++ (в течении часов)
Кромогликат натрия (кромолин, кромолин-натрий, кромоны)		Противовоспалительный препарат Подавляет активацию воспалительных клеток и выброс из них медиаторов	(-)Минимальные побочные эффекты. Иногда появляется кашель после ингаляции		
Недокромил (кромоны, недокромил натрия)		Противовоспалительный препарат Ингибирует активацию воспалительных клеток и выброс из	(-)Неизвестны	+	-

β2-агонисты пролонгированного действия (β-адренергические препараты длительного действия, симпатомиметики)	Ингаляционные салбутерол формотерол Таблетированные тербуталин сальбутамол	них медиаторов Бронходилататоры Расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, усиливают мукоцилиарный клиренс и уменьшают сосудистую проницаемость	Ингаляционные β2-агонисты дают побочный эффект гораздо реже, и он менее выражен, чем при использовании таблетированных препаратов. Таблетированные β2-агонисты(+)могут стимулировать сердечно-сосудистую систему, вызывать возбуждение, дрожь, тремор скелетной мускулатуры, головную боль и гипокалиемию.	Ингаляционные:++ Таблетированные: +/-	Не применяются для купирования приступ
Теofilлины пролонгированного действия (аминофиллин, метилксантин, ксантин)		Бронходилататоры Возможен противовоспалительный эффект: ингибирует ранний и поздний ответ на аллерген	(++)Наиболее частыми явленияются тошнота и рвота. Серьезные осложнения возникают при высоких концентрациях в плазме крови: судороги, тахикардия, аритмии. Часто требуется мониторирование концентрации теофиллина(см. текст)	+	++
Кетотифен		Противоаллергический препарат	Может давать седативный эффект и обусловить прибавку массы тела	+Дети	
β2-агонисты короткого действия (адренергические препараты, β2-стимуляторы, симпатомиметики)	Альбутерол Битолтерол Фенотерол Изоэтарин Метакротеренол Пирбутерол Сальбутамол Тербуталин	Бронходилататоры Расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, усиливают мукоцилиарный клиренс и уменьшают сосудистую проницаемость	Ингаляционные β2-агонисты гораздо реже дают побочный эффект, и он менее выражен, чем при приеме таблеток или сиропов β2-агонисты в виде таблеток или сиропов (+)могут стимулировать сердечно-сосудистую систему, вызывать тремор скелетной мускулатуры, головную боль и раздражительность	Ингаляционные:+++ Таблетки и сиропы:++	Ингаляционные:+++ Таблетки и сиропы:++
Антихолинергические препараты	Ипратропий бромид Окситропий	Бронходилататоры Уменьшают вагусное влияние на бронхи. Более медленное	(-)Минимально выраженное чувство сухости во рту или неприятный вкус	+	++

Бронхиальная астма

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК
кафедры внутренних болезней № 1

	бромид Тiotропиум бро- мид	начало действия, чем агонистов	в2-		
--	----------------------------------	-----------------------------------	-----	--	--

Препараты для экстренного оказания помощи

К ним относятся бронхолитические препараты короткого действия, которые быстро расширяют бронхиальное дерево и избавляют больного от таких остро возникших симптомов, как кашель, чувство сдавления в грудной клетке и хрипы. Больным с легкой, интермиттирующей астмой могут требоваться только эти препараты.

Для купирования симптомов болезни препаратами первого выбора являются ингаляционные (β_2 -агонисты короткого действия). К другим средствам экстренной помощи относятся ингаляционные антихолинергические препараты, теофиллины короткого действия и β_2 -агонисты в таблетках и сиропах. Длительность действия этих препаратов составляет около 4 ч. При тяжелых приступах системные кортикостероиды (в таблетках или инъекциях) помогают быстрее купировать симптомы и уменьшить воспаление.

Если больной принимает лекарства экстренной помощи каждый день или чаще, чем 3-4 раза в неделю, необходимо к лечению этими препаратами добавить ежедневный прием профилактических средств.

Профилактические препараты

Профилактические препараты длительного назначения позволяют снимать симптомы бронхиальной астмы и предупреждать развитие приступов. Их принимают ежедневно в течение длительного периода времени. К этой группе относятся противовоспалительные средства и бронхолитические препараты длительного действия. Они не действуют быстро, и может пройти несколько дней до появления эффекта. На сегодняшний день наиболее эффективными профилактическими препаратами являются противовоспалительные средства, в особенности ингаляционные кортикостероиды.

Противовоспалительные препараты уменьшают и предупреждают воспаление, которое вызывает приступы. К ним относятся ингаляционные кортикостероиды, системные кортикостероиды, ингаляционный кромогликат натрия (кромоллин-натрий) и ингаляционный недокромил-натрий (β_2 -агонисты длительного действия (в форме ингаляций, таблеток или сиропов) – бронхолитические препараты с длительностью действия более 12 ч. Подобно (β_2 -агонистам короткого действия, они расслабляют гладкую мускулатуру бронхов и улучшают или восстанавливают воздушный поток. Их необходимо сочетать с противовоспалительными препаратами, потому что бронхолитические средства не уменьшают хронического воспаления в респираторном тракте. Особенно полезны β_2 -агонисты длительного действия для снятия ночных симптомов (при использовании в сочетании с противовоспалительными препаратами), а также как профилактическое лечение перед физической нагрузкой, включая бег и другие упражнения.

Теофиллины пролонгированного действия могут давать определенный противовоспалительный эффект, однако они являются в первую очередь бронхолитическими препаратами длительного действия. Они могут быть альтернативой ингаляционным стероидам, если последние отсутствуют или очень дороги. Для предупреждения потенциально опасных побочных явлений, которые возникают при приеме повышенных доз или при обстоятельствах, которые обуславливают снижение метаболизма этих препаратов, необходимо измерять концентрацию теофиллинов в сыворотке крови.

Кетотифен - противоаллергический препарат в таблетках или сиропе, роль которого в длительной профилактической терапии не вполне ясна. Долговременного влияния на хроническое воспаление при астме показано не было.

Народные методы лечения

Наиболее известными народными методами лечения являются акупунктура, гомеопатия, траволечение и аюрведическая медицина. Эти методы могут быть популярны среди некоторых больных и их родителей, однако они недостаточно изучены и их эффективность не доказана. Некоторые вещества, применяемые в народной медицине (например, травы, такие как окопник), известны как потенциально опасные; другие, наоборот, могут оказаться полезными. Народные методы лечения следует иметь в виду, однако применяться они должны только как дополнение к рекомендациям по лечению.

Характеристика основных групп препаратов для лечения астмы**Ингаляционные β_2 -адреномиметики**

β_2 -агонисты являются бронходилататорами. Они купируют бронхоспазм, улучшают функцию легких и облегчают симптомы. Ингаляционные β_2 -агонисты имеют преимущество перед таблетками и сиропами, так как при том же бронхолитическом эффекте значительно реже наблюдаются побочные явления.

 β_2 -Агонисты короткого действия.

Применение. Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия предназначены для экстренного оказания помощи при приступе бронхиальной астмы, а также применяются для предупреждения развития симптомов при физической нагрузке. Они действуют в течение 4-6 ч. При тяжелом приступе длительность действия уменьшается.

Длительное регулярное применение β_2 -агонистов короткого действия (в противоположность принципу "по потребности") встречается часто. Однако показано, что такой режим обычно связан с нестабильным состоянием больного, поэтому рекомендуется свести регулярное применение этих препаратов к минимуму.

Осложнения. Частое применение β_2 -агонистов короткого действия для купирования симптомов может ухудшить течение астмы. Учащение применения данных препаратов по потребности свидетельствует об ухудшении течения астмы и требует интенсификации противовоспалительного лечения.

Подобным же образом при отсутствии быстрого и длительного эффекта при купировании приступа бронхиальной астмы с помощью ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия необходимо проводить более интенсивную терапию, включая кортикостероиды.

Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия реже дают побочный эффект, чем таблетки или сиропы, для которых характерными осложнениями бывают стимуляция сердечно-сосудистой системы, тремор скелетной мускулатуры, гипокалиемия и раздражительность.

Ингаляционные β_2 -агонисты пролонгированного действия.

Применение. Эти препараты применяются при необходимости усиления терапии бронхиальной астмы, в том числе при наличии ночных симптомов. Они действуют более 12 ч. Поскольку данные лекарства не уменьшают воспаления в бронхиальном дереве, их применяют в сочетании с противовоспалительными препаратами. Следует проинформировать больного, что ингаляционные β_2 -агонисты пролонгированного действия не применяются для купирования приступов.

Осложнения. Ингаляционные β_2 -агонисты пролонгированного действия реже вызывают побочные явления, чем таблетки или сиропы, при использовании которых могут наблюдаться стимуляция сердечно-сосудистой системы, тремор скелетной мускулатуры, головная боль, гипокалиемия и раздражительность или возбуждение.

Кортикостероиды

В настоящее время ГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами. Они улучшают функцию легких, снижают бронхиальную гиперреактивность, облегчают симптомы заболевания и предупреждают их появление, а также снижают частоту и выраженность приступов: При длительном применении ингаляционные кортикостероиды предпочтительнее, чем таблетированные формы или сиропы.

Ингаляционные кортикостероиды.

Применение. Ингаляционные кортикостероиды являются безопасными и эффективными препаратами для лечения бронхиальной астмы как при назначении небольших доз на длительный срок, так и при примене-

Кортикостероиды в виде таблеток и сиропов.

Применение. Короткий курс (3-10 дней) кортикостероидов в виде таблеток или сиропов может быть назначен для достижения оптимального эффекта в начале длительного кур-

нии больших доз в течение короткого времени. При лечении тяжелой бронхиальной астмы применяются высокие дозы препаратов в течение длительного времени, так как они уменьшают необходимость длительного применения кортикостероидов в таблетках или сиропах, а также оказывают значительно менее выраженное системное побочное действие.

Осложнения. Для полного ответа данных пока недостаточно, однако при применении высоких доз препаратов (более 800 мкг в день) в течение длительного периода времени могут возникать побочные явления. Например, у детей может замедляться рост, хотя тяжелая астма сама по себе вызывает задержку роста у детей старшего возраста и подростков. Сведений о влиянии этих препаратов на кальциевый обмен или рост при недостаточном питании или о влиянии на течение туберкулеза легких нет.

Показано, что применение спейсеров уменьшает биодоступность кортикостероидов и снижает риск развития осложнений. Применение спейсеров помогает также избежать развития кандидоза полости рта и горла, охриплости или афонии, а также приступообразного кашля в результате раздражения верхних дыхательных путей. Уход за полостью рта (полоскание рта и горла) после ингаляции также предупреждает кандидоз ротовой полости.

са терапии при постепенном ухудшении состояния сольного или для быстрого купирования тяжелого приступа. Для лечения тяжелой формы бронхиальной астмы может потребоваться длительная терапия такими препаратами по ежедневной или альтернирующей схеме, однако их применение ограничивается риском развития серьезных побочных явлений.

Осложнения. Побочным эффектом длительного применения данных препаратов являются гипертензия, остеопороз, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, диабет, катаракта, ожирение, истончение кожи и слабость мышц. Эти проявления могут быть уменьшены посредством использования альтернирующей схемы (один прием утром через день). Требуется осторожность при использовании кортикостероидов в таблетках или сиропах у больных туберкулезом, остеопорозом, глаукомой, диабетом, пептической язвой, а также с тяжелой депрессией и паразитарной инфекцией.

Если пациент, получающий указанные препараты, имел контакт с больным герпесом, у него может развиваться генерализованный герпес. Следует прекратить прием кортикостероидов в таблетках или сиропах, назначить больному зостерный иммуноглобулин и предусмотреть возможность проведения лечения ацикловиром.

Метилксантины (теофиллины)

Теофиллины пролонгированного действия.

Теофиллины длительного действия являются бронходилататорами, которые в значительной степени замедляют как раннюю, так и позднюю фазу астматического ответа на воздействие аллергена, возможно, оказывая таким образом противовоспалительное действие.

Применение. Длительное лечение теофиллинами пролонгированного действия улучшает состояние сольного и функцию легких. Благодаря пролонгированному действию они способствуют уменьшению частоты ночных проявлений астмы. Влияние на гиперреактивность бронхов выражено слабо. Когда ингаляционные кортикостероиды, хромогликат натрия или недокромил недоступны или слишком дороги, можно применять теофиллины пролонгированного действия для длительного лечения. Однако применение теофиллина может вызывать серьезные осложнения.

Осложнения. Теофиллин вызывает серьезные

Теофиллин короткого действия.

Применение. Теофиллин короткого действия может применяться для лечения тяжелого приступа или приступа средней тяжести, когда невозможно применить высокие дозы ингаляционных β_2 -агонистов, которым отдается предпочтение. Сочетанное применение этих препаратов не дает дополнительного эффекта, увеличивает риск осложнений и, как правило, не рекомендуется при остром состоянии в течение первых 4 ч лечения. Теофиллин может использоваться для лечения больного с тяжелым обострением бронхиальной астмы в условиях стационара.

Осложнения. Побочные явления при использовании теофиллина короткого действия такие же, как и для теофиллина пролонгированного действия. Если больной принимает препарат длительного действия, перед назначением теофиллина короткого действия следует определить концентрацию теофиллина в сыворотке крови.

Дневная доза теофиллина (мг) = общая доза аминофиллина (мг) за 24 ч \times 0,8.

побочные явления. Рекомендуются мониторинг его концентрации и строгое соблюдение дозировки, так как он имеет узкий терапевтический диапазон. Целью должно стать достижение стабильной концентрации теофиллина в плазме крови на уровне 5-15 мкг/мл. Мониторинг концентрации следует проводить в начале лечения и через определенные интервалы. Мониторинг также рекомендуется при возможном нарушении метаболизма и клиренса препарата, например, при лихорадочном синдроме, заболеваниях печени, застойной сердечной недостаточности, беременности и при использовании определенных лекарств, таких как циметидин, хинолин, макролиды, антибиотики, тропандомицин (ТАО) и в меньшей степени эритромицин. Если мониторинг концентрации невозможно, дневная доза препарата не должна превышать 12 мг/кг у детей и 10 мг/кг у взрослых. При теофиллиновой интоксикации возникают различные симптомы. Наиболее частыми ранними гастроинтестинальными признаками являются тошнота и рвота.

Более серьезные осложнения включают тахикардию, аритмии, усиленное мочеиспускание, судороги, солевой даже может умереть. У детей младшего возраста при наличии лихорадки риск развития осложнений особенно высок.

Ступенчатая терапия

Рекомендуется ступенчатый подход к терапии астмы, поскольку тяжесть ее течения у разных людей и у одного и того же пациента в разные временные периоды значительно варьирует. Целью этого подхода является контроль терапии астмы с использованием наименьшего количества препаратов. Количество препаратов и частота их приема увеличиваются (ступень вверх), если состояние больного ухудшается, и уменьшаются (ступень вниз), если астма хорошо контролируется. Ступенчатый подход также предполагает необходимость избегать или контролировать воздействие индивидуальных триггеров на каждой ступени.

После определения тяжести астмы у больного врач должен решить вопрос о том, стоит ли назначать вначале максимальный объем лечения для наиболее быстрого достижения контроля над астмой с последующим снижением количества и дозы препаратов ("ступень вниз") или начать лечение с небольшого объема лекарств, а затем при необходимости усиливать терапию ("ступень вверх"). В любом случае, если симптомы астмы удается контролировать в течение 3 мес, то можно подумать об уменьшении объема лечения или переходе на более низкую ступень. Таким образом определяют наименьший объем препаратов, необходимый для контроля астмы.

Лечение назначают с учетом тяжести течения астмы у больного. Ступень 1 соответствует наименьшей тяжести астмы, ступень 4 - наибольшей. Если контроля астмы не удается достичь или он недостаточен, следует перейти к следующей ступени, однако необходимо проверить, правильно ли больной принимает лекарства соответствующей ступени. Контроль считается неполным, если у больного:

1. симптомы кашля, свистящего или затрудненного дыхания возникают более 3 раз в неделю;
2. симптомы возникают ночью или в ранние утренние часы;
3. увеличивается потребность в бронходилататорах короткого действия;
4. увеличивается разброс показателей ПСВ.

Общие рекомендации по проведению ступенчатого лечения

Ступень 1. Легкое интермиттирующее течение астмы: симптомы астмы появляются только при экспозиции триггера (например, пыльцы или шерсти животных) или обусловлены физической нагрузкой, у младенцев и детей свистящее дыхание возникает во время респираторно-вирусной инфекции нижних дыхательных путей. Интермиттирующая астма - это не обычная форма болезни. Тяжесть обострений может быть различной у разных больных в разное время. Такие обострения, хотя и редко, могут даже быть угрожающими для жизни.

Длительная терапия противовоспалительными препаратами, как правило, таким больным не показана. Лечение включает профилактический прием лекарств перед физической нагрузкой при необходимости (ингаляционные β_2 -агонисты, или кромогликат, или недокромил). В качестве альтернативы ингаляционным β_2 -агонистам короткого действия могут быть предложены антихолинергические препараты, пероральные β_2 -агонисты короткого действия или теofilлины короткого действия, хотя действие этих препаратов начинается позднее и/или при их использовании выше риск побочных явлений. Иногда более тяжелые и длительные обострения требуют назначения короткого курса пероральных (в таблетках или сиропе) кортикостероидов. Если астма проявляется более частыми симптомами, увеличением потребности в бронходилататорах или снижением ПСВ, то следует перейти к ступени 2.

Ступень 2. Больные с легким персистирующим течением астмы нуждаются в ежедневном длительном профилактическом приеме лекарств для достижения и поддержания контроля астмы. Первичная терапия включает прием противовоспалительных препаратов. Лечение можно начать с ингаляционных кортикостероидов, кромогликата натрия или недокромилла натрия. Детям старше 3 лет вначале обычно назначают кромогликат натрия (от 4 до 6 нед).

Предлагаемая доза кортикостероидов составляет 200 - 500 мкг беклометазона дипропионата или будесонида (или другого эквивалента) в день. Может быть предложена терапия теofilлинами пролонгированного действия. Однако необходимость контролировать его концентрацию в плазме (терапевтический разброс 5 - 15 мл/л) может в некоторых случаях препятствовать назначению такого лечения. При необходимости для облегчения симптомов можно использовать ингаляционные (β_2 -агонисты, но частота их приема не должна превышать 3-4 раза в сутки. В качестве альтернативы ингаляционным β_2 -агонистам короткого действия могут быть предложены антихолинергические препараты, пероральные β_2 -агонисты короткого действия или теofilлины короткого действия, хотя действие этих препаратов начинается позднее и/или при их использовании выше риск побочных явлений. Если больной принимает теofilлины пролонгированного действия, то перед назначением теofilлинов короткого действия прежде всего следует определить концентрацию теofilлина в плазме. При более тяжелых и длительных обострениях требуется назначение короткого курса пероральных (в таблетках или сиропе) кортикостероидов. Если симптомы персистируют, несмотря на начальную дозу ингаляционных кортикостероидов, и врач уверен в том, что больной правильно использует препараты, дозу ингаляционных препаратов (беклометазона дипропионата или эквивалентного препарата) следует увеличить с 400 - 500 до 750 - 800 мкг в день. Возможной альтернативой увеличению дозы ингаляционных гормонов, особенно для контроля ночных симптомов астмы, является добавление (при дозе ингаляционных кортикостероидов не менее 500 мкг) бронходилататоров пролонгированного действия, принимаемых на ночь. Если не удается достичь контроля астмы, что проявляется учащением симптомов, увеличением потребности в бронходилататорах или снижением показателей ПСВ, то следует перейти к ступени 3.

Ступень 3. Больным со средней тяжестью течения астмы требуется ежедневный прием профилактических противовоспалительных препаратов для установления и поддержания контроля над астмой. Доза ингаляционных кортикостероидов должна составлять 800-2000 мкг беклометазона дипропионата или его эквивалента. Рекомендуется использовать ингалятор со спейсером.

Бронходилататоры длительного действия также могут быть назначены в дополнение к ингаляционным кортикостероидам, особенно для контроля ночных симптомов. Можно применять теofilлины длительного действия, пероральные (в таблетках и сиропе) и ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия. Необходимо мониторировать концентрацию теofilлина длительного действия, обычный диапазон терапевтической концентрации составляет 5-15 мкг/мл.

Для купирования симптомов назначают β_2 -агонисты короткого действия или альтернативные препараты, как описано в ступени 2. При более тяжелых обострениях можно назначать курс пероральных (в таблетках) кортикостероидов.

Если контроля астмы не удается достичь (учащение симптомов, увеличение потребности в бронходилататорах или снижение показателей ПСВ, то следует перейти к ступени 4.

Ступень 4. У больных с тяжелой бронхиальной астмой полностью контролировать ее не удается. Целью лечения становится достижение лучших возможных результатов: минимальное количество симптомов, минимальная потребность в β_2 -агонистах короткого действия, лучшие возможные показатели ПСВ, минимальный разброс значений ПСВ и минимальные побочные явления при приеме препаратов.

Лечение обычно проводят с помощью большого количества препаратов, контролирующих течение астмы. Первичное лечение включает ингаляционные кортикостероиды в высоких дозах (от 800 до 2000 мкг в день беклометазона дипропионата или его эквивалента).

В дополнение к ингаляционным кортикостероидам рекомендуются бронходилататоры пролонгированного действия. Также можно 1 раз в день применять β_2 -агонисты короткого действия для достижения эффекта. Можно попробовать применить антихолинергический препарат (ипратропиум), особенно у больных, у которых отмечаются побочные явления при приеме β_2 -агонистов.

При необходимости для облегчения симптомов можно использовать ингаляционные (β_2 -агонисты короткого действия, но частота их приема не должна превышать 3 - 4 раза в сутки. Более тяжелое обострение может потребовать проведения курса лечения пероральными кортикостероидами.

Пероральные кортикостероиды для длительного лечения следует назначать в минимальных дозах или, если возможно, через день. Высокие дозы ингаляционных кортикостероидов вводят через спейсер, что способствует более эффективному контролю астмы и снижает риск некоторых побочных явлений.

Ступень вниз. Уменьшение поддерживающей медикации возможно, если астма остается под контролем не менее 3 мес. Это помогает уменьшить риск побочного действия и повышает восприимчивость больного к планируемому лечению. Уменьшать лечение следует постепенно, снижая (отменяя) последнюю дозу или дополнительные препараты. Необходимо наблюдать за симптомами, клиническими проявлениями и показателями функции внешнего дыхания.

Правильное использование препаратов

Для достижения необходимого эффекта препараты необходимо правильно применять. Очень важно научить больных правильно принимать лекарства, назначаемые в виде ингаляций, таблеток или сиропов, или в виде инъекций. Ингаляционные противоастматические препараты имеют первостепенное значение, но некоторые больные испытывают затруднения при их использовании. Следует показать больному правильную технику ингаляции с тем, чтобы он повторял необходимые действия сам до тех пор, пока врач и пациент не убедятся в том, что ингалятор используется правильно.

Ингаляционные препараты выпускают в виде дозированных аэрозольных препаратов, ингаляторов, в которых лекарственное вещество находится в виде сухой пудры, дозированных аэрозолей, активируемых дыханием, и небулайзеров. Каждая форма имеет свои особенности при использовании. Спейсер используют с дозированным аэрозольным ингалятором, что способствует улучшению доставки препарата и является эффективной альтернативой небулайзеру.

Обучение (демонстрация и оценка правильности техники ингаляции) правильному использованию ингалятора и спейсера должно сопровождаться выдачей иллюстрированной инструкции с тем, чтобы больной лучше запомнил полученные сведения.

Баллонные дозированные аэрозольные препараты применяются наиболее часто, ингаляция препарата в необходимой дозе и достижение наилучшего эффекта зависят от правильного использования. Обратите внимание больного на важность медленного вдоха во время нажатия на баллончик. Очень часто при использовании аэрозольных дозированных препаратов больной вдыхает быстро или забывает нажать на баллончик.

Спейсер облегчает доступ дозированного аэрозольного ингалятора при вдохе. Частицы лекарства из дозированного аэрозоля попадают в специальную камеру (спейсер), где находятся

во взвешенном состоянии от 3 до 5 с. В течение этого времени больной может легко вдохнуть лекарство за один или несколько вдохов и не беспокоиться о координации вдоха.

Спейсер увеличивает эффективность ингаляторов. Благодаря использованию спейсеров возможно:

- ⇒ назначение ингаляционных препаратов детям и пациентам с плохой координацией вдоха (спейсеры с клапанной перегородкой помогают детям использовать дозированные аэрозоли);
- ⇒ снижение риска местных побочных явлений (кашель и кандидоз полости рта) при использовании ингаляционных кортикостероидов, предупреждение системной биодоступности, так как невдыхаемые частицы оседают на стенках спейсера, а не в полости рта;
- ⇒ назначение высоких доз препаратов во время приступов.

Спейсер должен соответствовать ингалятору, его размер должен быть удобен для больного (размер увеличивается по мере роста больного и его легких). В продаже имеется большое разнообразие спейсеров. Необходимы испытания (на предмет их эффективности) самодельных спейсеров, изготавливаемых из большой пластиковой кофейной чашки, в дне которой делают отверстие для ингалятора. Чашку приставляют ко рту как маску и нажимают на ингалятор.

Спейсер (ингалятор - рот) можно сделать из бумажной (но не пластиковой) трубочки, а также можно свернуть в трубку лист бумаги длиной около 7 см. Аэрозоли, которые активируются дыханием, могут использоваться больными, испытывающими трудность при использовании дозированных аэрозолей.

Ингаляторы, содержащие лекарственное вещество в виде сухой пудры, по эффективности аналогичны дозированным аэрозолям. Для вдыхания сухой пудры требуется значительное усилие, поэтому могут наблюдаться затруднения в их использовании при приступах удушья, а также почти у всех детей до 5 лет. Определенные трудности представляет хранение этих препаратов во влажном климате.

Небулайзеры, или "влажные распылители", представляют собой компрессоры, превращающие жидкий лекарственный препарат в туманное облачко и подающие его вместе с воздухом или кислородом. Для вдыхания облака служит лицевая маска или мундштук, при этом дыхание обычное, без усилий. Небулайзеры предназначены для детей до 2 лет и детей старшего возраста, которые испытывают затруднения при использовании ингаляторов, а также для больных с тяжелым приступом удушья, которым дыхательные расстройства не позволяют применять дозированные аэрозоли и ингаляторы, содержащие лекарственное вещество в виде сухой пудры. Технику использования ингаляторов, спейсеров, небулайзеров и всех препаратов следует проверять при каждом визите пациента.

Купирование приступов

Приступы астмы - это эпизоды нарастания одышки, кашля, свистящих хрипов, затрудненного дыхания, чувства сдавления в грудной клетке или сочетание этих симптомов.

Приступы также характеризуются уменьшением форсированного выдоха (ОФВ₁ или ПСВ), которое можно определить при помощи спирометрии и пикфлоуметрии. Тяжесть острого астматического приступа часто недооценивается как самими больными и их родственниками, так и медицинскими работниками, если ранние признаки обострения не распознаны или измерения показателей функции дыхания не проводятся.

Оценка тяжести приступа. Тяжелые приступы удушья могут быть опасны для жизни. Ухудшение обычно прогрессирует в течение нескольких часов или дней, но иногда может произойти буквально за несколько минут. Поэтому больные и их родители должны знать, какие меры следует предпринять при ранних признаках ухудшения до того, как возникнет необходимость в неотложной терапии или госпитализации. План лечения больного астмой должен четко регламентировать:

- ⇒ Как распознать обострение астмы, используя следующие признаки: усиление кашля, чувство сдавления в грудной клетке, появление свистящих хрипов или затрудненного дыхания, нарушение ночного сна; снижение показателей ПСВ ниже лучших значений, несмотря на увеличение доз препаратов; возрастание потребности в купирующих препаратах или отсутствие эффекта при их использовании.
- ⇒ Как лечить обострение астмы, какие именно купирующие приступ препараты, в каких дозах и когда следует принимать.
- ⇒ Какая особая медицинская помощь может потребоваться в следующих случаях: возникло чувство страха; повторяющиеся тяжелые приступы; приступ развился неожиданно:

наблюдается одышка в покое или больной может произнести только отдельные слова; ПСВ ниже указанной границы; нет быстрой реакции на прием препаратов или она лишь кратковременная.

Лечение.

Легкий приступ можно купировать дома бронходилататорами короткого действия, если у больного есть план лечения и действий при астме. Лечение должно проводиться в течение нескольких дней до полного исчезновения симптомов и улучшения показателей ПСВ.

Приступы средней тяжести и тяжелые требуют не только адекватных доз бронходилататоров короткого действия (ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия), но часто раннего назначения системных кортикостероидов. Бронходилататоры следует применять часто.

Если у больного гипоксемия, то необходимо назначить кислород.

Приступы средней тяжести часто могут потребовать обращения в медицинский центр или госпитализации. При тяжелых приступах астмы чаще всего необходимо лечение в клинике или в отделении неотложной помощи.

Когда необходима срочная медицинская помощь?

1. Приступ тяжелый:
 - ⇒ У больного одышка в покое, положение ортопноэ, он произносит отдельные слова вместо предложений, возбужден, а число дыхательных движений больше 30 в минуту
 - ⇒ Свистящее дыхание громкое или отсутствует Пульс больше 120 в минуту (160 в минуту у маленьких детей)
 - ⇒ ПСВ < 60% от нормального или лучшего индивидуального значения.
2. У больного высокий риск смерти от астмы:
 - ⇒ Постоянно принимает или недавно отменил системные кортикостероиды
 - ⇒ Госпитализация и неотложная помощь по поводу астмы имели место в течение последнего года
 - ⇒ Наличие в анамнезе психических заболеваний или психологических проблем
 - ⇒ Больной не придерживается плана лечения астмы.
3. Нет быстрого ответа на бронходилататор и эффект сохраняется менее 3 ч.
4. Нет улучшения в течение 2 -6 ч после начала терапии кортикостероидами.
5. Наблюдается дальнейшее ухудшение.

Тщательное наблюдение за состоянием больного и его реакцией на терапию является очень важным условием для успешного лечения. Показатели ПСВ должны регистрироваться обязательно. Измерение частоты пульса и дыхания, оценка постоянных симптомов важны для принятия терапевтических решений.

Для лечения приступов удушья в условиях медицинского центра или больницы обычно назначают высокие дозы ингаляционных (β_2 -агонистов через небулайзер. Применение дозированного аэрозольного ингалятора через спейсер тоже весьма эффективно. Предпочтительно назначать кортикостероиды перорально, а не внутривенно. Применение теофиллина или аминофиллина в дополнение к высоким дозам β_2 -агонистов не обеспечивает дополнительный бронходилатирующий эффект, но повышает риск развития побочных явлений, и, как правило, не показано в первые 4 ч лечения. Однако теофиллины могут применяться, если в распоряжении не имеется β_2 -агонистов. Если больной принимает теофиллины как базисную ежедневную терапию, то перед назначением теофиллинов короткого действия необходимо определить их концентрацию в плазме. Теофиллины могут назначаться внутривенно болюсно из расчета 6 мг/кг аминофиллина (или 5 мг/кг теофиллина) с поддержанием постоянной дозы 0,5 - 1,0 мг/кг в час в течение 24 ч. Адреналин может применяться при тяжелых приступах удушья, если в распоряжении не имеется β_2 -агонистов короткого действия. Однако при его использовании возможны значительные побочные явления. Для лечения приступов астмы не рекомендуются ингаляционные муколитические препараты (может усилиться кашель) , седативные (строго запрещено) и антигистаминные препараты, сульфат магния .физиотерапия на грудную клетку, гидратация большими объемами жидкости для взрослых и детей старшего возраста. Антибиотики не играют роли непосредственно при лечении приступов удушья, но их назначают больным с признаками пневмонии или бактериальной инфекции, включая бактериальные синуситы.

Обучение больных

Люди, страдающие бронхиальной астмой, могут не знать о появлении новых методов лечения своей болезни, которые позволили бы им предотвращать обострения, не иметь симптомов астмы днем и ночью и жить полноценной активной жизнью. С Вашей помощью они могут научиться контролировать астму, быстро купировать легкие приступы в домашних условиях и предотвращать тяжелые приступы. Больным не нужно экстренно обращаться к врачу. Плановые посещения врача позволяют регулярно обсуждать и решать проблемы и выработать план длительного лечения. Этого можно достичь, если больной будет занимать активную позицию, чему способствует план самоведения.

План самоведения позволяет больному бронхиальной астмой:

- ⇒ правильно принимать лекарства
- ⇒ знать разницу между ситуационными препаратами и профилактическими лекарствами длительного действия
- ⇒ избегать триггеров астмы
- ⇒ следить за своим состоянием, ориентируясь на симптомы, и, если возможно, показатели пикфлоуметрии
- ⇒ распознавать признаки ухудшения бронхиальной астмы и принимать меры
- ⇒ следовать индивидуально подобранному порядку действий и купировать приступы
- ⇒ вовремя обращаться за медицинской помощью для купирования тяжелых приступов болезни.

Обучение очень важно, если больные должны ежедневно контролировать симптомы астмы. Больным нужны не только базисные информация и навыки, но они должны также приспособить свой план лечения бронхиальной астмы к конкретной ситуации. Учитывайте проблемы больных и определите уровень их владения навыками, чтобы выявить необходимость обучения. Побуждайте больных к сотрудничеству.

Целью является создание длительного плана лечения бронхиальной астмы, приемлемого как для медицинских работников, так и для больного. Чтобы достичь этого, медицинские работники должны предоставлять точную и доступную информацию, используя понятную для больного терминологию. Дайте ответы на все вопросы больных, выявите все страхи и опасения и обсудите их, так как многие больные не могут следовать советам врача до тех пор, пока все их опасения не будут разрешены. Для успешного лечения бронхиальной астмы обучение больных должно быть длительным. Больной и медицинский работник должны регулярно оценивать эффективность лечения, навыки самоведения и обсуждать все опасения больного, связанные с лечением. Если необходимо, план лечения следует пересмотреть, обучение продолжить и побудить больного приложить соответствующие усилия. Эффективны различные методы лечения, и к обучению больных полезно привлекать всех членов медицинской команды. Обсуждение, демонстрации, групповые занятия и инсценировки помогают больным приобрести навыки самоведения. Вероятно, наиболее эффективный метод обучения - устная информация, демонстрация техник, а затем поощрение активности больного различными путями.

Индивидуальные методы должны быть выбраны с учетом культурного уровня и личных особенностей больного.

Для некоторых больных более приемлемо посещение астма-клубов и групп самоподдержки. Эти группы имеют некоторые различия, но, в основном, обеспечивают информационные материалы, групповое обучение и взаимную поддержку. Члены группы обмениваются личными приемами лечения астмы, обсуждают перемены домашней обстановки и способы преодоления стресса хронического заболевания внутри семьи.

Подготовка плана лечения астмы.

Длительный контроль астмы требует письменного плана лечения, в котором регламентированы действия, необходимые для профилактики симптомов и приступов, а также в случае приступа. В письменный план лечения включены:

- ⇒ индивидуальная ежедневная доза профилактических препаратов длительного действия для контроля астмы и профилактики симптомов
- ⇒ индивидуальные триггеры астмы, которых больной должен избегать
- ⇒ действия при ухудшении течения астмы, включая название и дозу бронходилататора, который следует принять немедленно для быстрого облегчения симптомов астмы
- ⇒ признаки ухудшения контроля: на какие симптомы и изменения ПСВ следует обращать внимание, если больной контролирует ПСВ (например, усиливающийся кашель, чувство

сдавления в груди, затрудненное дыхание, нарушение ночного сна в связи с симптомами астмы; использование быстродействующих препаратов более часто или с меньшим эффектом)

- ⇒ действия при обострении астмы и при первых признаках простуды
- ⇒ описания ситуаций, когда необходима медицинская помощь

Система зон в лечении бронхиальной астмы эффективна для самоведения и должна быть включена в план лечения. Эта система подразделяет уровни контроля бронхиальной астмы на различные зоны в зависимости от частоты возникновения и тяжести симптомов и показателей ПСВ (если пикфлоуметр используется). Каждой зоне соответствует определенная схема лечения. Система зон помогает больным понять хронический и переменчивый характер астмы, следить за своим состоянием, распознавать самые ранние симптомы ухудшения состояния, принимать быстрые меры для восстановления контроля астмы. При использовании пикфлоуметра результаты пикфлоуметрии следует сравнивать с наивысшими индивидуальными показателями. Лучший, наивысший показатель ПСВ, достигаемый, если астма находится под контролем, является критерием контроля астмы. Затем больной следует установленной схеме действий соответственно каждой из трех зон.

- Зеленая зона - все в порядке. Астма под контролем, симптомы отсутствуют и не препятствуют деятельности или сну. Показания пикфлоуметра обычно составляют 80 - 100% от лучших индивидуальных показателей. Их вариабельность менее 20%. Если больной находится в зеленой зоне по крайней мере 3 мес, следует подумать о возможности осторожного перехода на более низкую ступень лечения.
- Желтая зона - необходима осторожность. Присутствуют некоторые легкие симптомы астмы. ПСВ составляет 60- 80% от лучших индивидуальных показателей, ее вариабельность - 20 - 30%. Желтая зона означает, что:
 - имеет место острый приступ, при котором показано временное усиление лечения, особенно ингаляционных (β_2 -агонистов для быстрого снятия симптомов; больной должен следовать плану лечения, разработанному с врачом.
 - возможно, произошло общее ухудшение течения астмы, что требует дальнейшего лечения, которое должно быть назначено врачом. Рекомендуют проведение короткого курса лечения пероральными кортикостероидами в таблетках или сиропе (от 3,0 до 60 мг в день в 1 или 2 приема) до тех пор, пока показатели пикфлоуметра не вернуться в Зеленую зону. Затем следует прекратить прием пероральных кортикостероидов, часто путем постепенного снижения дозы. У больных, уже принимающих ингаляционные глюкокортикостероиды, их обычные дозы можно удвоить на 1 - 2 нед или до того, как показатели пикфлоуметра и симптоматика улучшатся.

Частые возвращения в Желтую зону могут означать, что астма контролируется недостаточно и требуется усиление лечения в Зеленой зоне.

- Красная зона обозначает тревогу. Симптомы астмы присутствуют даже в покое или мешают деятельности больного. Показания пикфлоуметра составляют менее 60% от индивидуальных лучших значений. Больной должен следовать плану лечения. Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия следует принять незамедлительно. Больные, члены семьи и медицинский персонал должны уметь распознавать признаки опасности, которые требуют оказания немедленной медицинской помощи. Если показания пикфлоуметра после применения бронходилататоров улучшаются, необходимо следовать схеме действия, выработанной для Желтой зоны. После того, как приступ купирован, терапия Зеленой зоны и тщательность выполнения больным плана лечения должны быть пересмотрены и при необходимости изменены.

Профилактика

Наилучшим способом прекратить приступы удушья является профилактика.

После приступа обсудите с больным, что именно привело к развитию удушья. Необходимо составить план лечения и действий больного или пересмотреть существующий план. Вернитесь к длительной профилактической терапии с помощью комбинации препаратов. Необходимо исключить триггеры, обучение больного и тщательный контроль за его состоянием, осуществляемый как самим больным, так и врачом.

Выявление факторов риска и осуществление контроля за ними.

Обнаружение и контроль триггеров (факторов риска, вызывающих обострение астмы) очень важно для успешного лечения астмы. Исключение факторов риска (таких, как аллергены или раздражители), вызывающих обострения астмы, из окружения больного способствует профилактике появления симптомов заболевания и предотвращает возникновение необходимости госпитализации, а также уменьшает потребность в медикации.

Среди аллергенов и раздражителей, рассматриваемых как триггеры, наиболее распространенными являются домашний пылевой клещ, табачный дым, шерсть животных, аллергены тараканов, пыльца, а также дым от сгорания дров. К другим частым триггерам относят вирусную инфекцию и физическую нагрузку.

Домашний пылевой клещ - наиболее важный компонент домашней пыли. Клещи имеют очень маленькие размеры и не видны невооруженным глазом. Они не вызывают и не передают никаких болезней, питаются выделениями кожи человека и обнаруживаются в матрасах, диванах, стульях, креслах и т. п. Особенно быстро они размножаются в сыром и душном помещении. Экспозиция аллергенов домашней пыли в раннем детском возрасте способствует развитию астмы.

Методы борьбы: постельное белье и одеяла следует регулярно (раз в неделю) стирать в горячей воде (более 55°C) или просушивать на солнце. Убедитесь, что матрасы и подушки имеют воздухопроницаемые покрытия, не позволяющие клещу проникать через них. Уберите ковры, особенно из спален. Уберите обитую тканью мебель. Стирайте занавеси и мягкие игрушки ребенка.

Аллергены животных, покрытых шерстью (грызуны, кошки, собаки), могут явиться факторами риска астмы.

Методы борьбы: удалите животных из дома или хотя бы из спальни. Если животное живет в доме и его нельзя удалить, то может помочь еженедельное его мытье.

Табачный дым является фактором риска, если больной курит или вдыхает табачный дым от окружающих. Курение увеличивает риск сенсibilизации у детей (особенно у детей до года) и может усиливать тяжесть симптомов у детей, которые уже больны астмой.

Методы борьбы: не курите. Родители больных астмой детей не должны курить, по крайней мере в комнате ребенка. Не берите ребенка в общественные места, где курят. Естественно, больные астмой не должны курить.

Аллерген таракана является наиболее частым триггером астмы в некоторых регионах.

Методы борьбы: регулярно и тщательно убирать квартиру; использовать пестициды, но больной бронхиальной астмой не должен присутствовать при распылении пестицидов в аэрозолях; проветривать квартиру до прихода больного.

Плесень и другие грибковые споры и пыльца являются частицами растений, которые часто вызывают симптомы астмы.

Методы борьбы: при высокой концентрации пыльцы и спор в воздухе закрыть окна и двери и находиться в помещении. Эти меры уменьшают контакт, хотя полностью избежать контакта с пыльцой и плесенью невозможно. Может помочь использование кондиционера, если своевременно очищать его внутренние и наружные части.

Дым при сжигании дров и другие домашние воздушные загрязнители являются источником раздражающих частиц.

Методы борьбы: выводить все дымоходы наружу и хорошо проветривать комнаты; избегать использования бытовых аэрозолей, в том числе для полировки.

Простуды и респираторные вирусные инфекции могут вызывать бронхиальную астму, особенно у детей.

Методы борьбы: обеспечивать ежегодную противогриппозную вакцинацию больных астмой в средне-тяжелой и тяжелой форме. При первых симптомах простуды лечить ингаляционными β_2 -агонистами короткого действия, рано начинать терапию пероральными глюкокортикостероидами (в таблетках и сиропе). Продолжать противовоспалительное лечение в течение нескольких недель, чтобы обеспечить полный контроль симптомов заболевания. Усиление симптомов бронхиальной астмы может сохраняться в течение нескольких недель после перенесенной инфекции.

Физическая активность является частым триггером у большинства больных бронхиальной астмой.

Методы борьбы: при правильно подобранном лечении большинство больных бронхиальной астмой могут в полной мере переносить физические нагрузки, включая бег и другие спортивные упражнения. Предварительный прием ингаляционных (β_2 -агонистов короткого или дли-

тельного действия или кромогликата натрия перед физическими нагрузками является наиболее эффективным способом профилактики симптомов астмы. Разминки и тренировки также способствуют уменьшению симптомов астмы. В отличие от других триггеров физической активности избегать не следует.

Уменьшение контакта с триггерами связано с изменением стиля жизни, что может быть трудно для некоторых больных или их семей. Необходима индивидуальная работа с больным для поиска наиболее подходящего способа уменьшения контакта с триггерами астмы. Расставание с домашним животным может стать проблемой для всей семьи, но животное можно по крайней мере переместить во двор или удалить из спальни. Контакт новорожденного с клещом может вызвать развитие астмы, но так как рождение ребенка в любом случае изменяет домашний уклад, в это время легче принять меры, направленные на уменьшение контакта с клещом, по крайней мере в первые полгода - год жизни ребенка. Хотя удаление животных, использование противоаллергенных чехлов для матрасов и частые стирки постельного белья в горячей воде трудновыполнимо, в течение нескольких месяцев семьи могут придерживаться такого образа жизни. Может быть, по истечении этого срока данные меры уже не будут казаться такими тяжелыми.

Роль специфической иммунотерапии в лечении бронхиальной астмы продолжают изучать. Препараты, используемые для лечения астмы в настоящее время, и меры противоаллергического режима, как правило, обеспечивают хороший контроль симптомов бронхиальной астмы. Специфическую иммунотерапию, направленную на лечение соответствующей аллергической реакции, можно применять в случаях, когда противоаллергический режим невозможен или соответствующие препараты не обеспечивают контроля симптомов бронхиальной астмы. Специфическая иммунотерапия эффективна в тех случаях, когда бронхиальная астма вызвана пыльцевыми аллергенами, домашними клещами, перхотью животных или *Alternaria* и когда стандартизированные экстракты используют в тщательно контролируемых условиях. Специфическая иммунотерапия может быть опасна и должна проводиться специально обученными медицинскими работниками.