

Бронхиальная астма

Актуальность проблемы

По крайней мере 300 млн. пациентов во всем мире страдают БА. В нашей стране по данным недавнего эпидемиологического исследования распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%, в зависимости от региона.

Бронхиальная астма *(БА)*

хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей,
в котором принимают участие многие клетки и клеточные
элементы.

Хроническое воспаление бронхов
обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам:

- свистящих хрипов
- одышке (с преимущественным затруднением выдоха)
- чувства заложенности в груди
- кашель (в особенности по ночам или ранним утром)

Клинические признаки, повышающие вероятность наличия БА:

- Наличие **более одного** из следующих симптомов: хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель, особенно в случаях:
 - ухудшения симптомов ночью и рано утром;
 - возникновения симптомов при физической нагрузке,
 - воздействии аллергенов и холодного воздуха;
 - возникновения симптомов после приема аспирина или бета-блокаторов.
- Наличие **атопических заболеваний в анамнезе**;
- Наличие БА и/или **атопических заболеваний у родственников**;
- Распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки;
- Низкие показатели пиковой скорости выдоха (**ПСВ**) или объема форсированного выдоха за 1 секунду (**ОФВ1**) (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами;
- Эозинофилия периферической крови, необъяснимая другими причинами.

Клинические признаки, уменьшающие вероятность наличия БА:

- Выраженные головокружения, потемнение в глазах, парестезии;
- Хронический продуктивный кашель при отсутствии свистящих хрипов или удушья;
- Постоянные нормальные результаты обследования грудной клетки при наличии симптоматики;
- Изменение голоса;
- Возникновение симптомов исключительно на фоне простудных заболеваний;
- Наличие существенной истории курения (более 20 пачек/лет);
- Заболевания сердца;
- Нормальные показатели пиковой скорости выдоха или спирометрии при наличии клинических проявлений (нормальная спирометрия при отсутствии клинических проявлений не исключает диагноза БА. Повторные исследования функции легких часто более информативны, чем единичное обследование).

Факторы, влияющие на развитие и проявления БА

Факторы	Описание
Внутренние факторы	<ol style="list-style-type: none">1. Генетическая предрасположенность к атопии2. Генетическая предрасположенность к БГР (бронхиальной гиперреактивности)3. Пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женщин)4. Ожирение
Факторы окружающей среды	<ol style="list-style-type: none">1. Аллергены<ul style="list-style-type: none">• Внутри помещения: клещи домашней пыли, шерсть и эпидермис домашних животных, аллергены таракана, грибковые аллергены.• Вне помещения: пыльца растений, грибковые аллергены.2. Инфекционные агенты (преимущественно вирусные).3. Профессиональные факторы.4. Аэрополлютанты<ul style="list-style-type: none">• Внешние: озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива и др.• Внутри жилища: табачный дым (активное и пассивное курение).5. Диета (повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы)).

Фенотипы бронхиальной астмы

- **Аллергическая БА:** наиболее легко распознаваемый фенотип, который обычно начинается в детстве, связан с наличием других аллергических заболеваний (атипический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).
- **Неаллергическая БА:** встречается у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС.
- **БА с поздним дебютом:** у некоторых пациентов, особенно женщин, астма развивается впервые уже во взрослом возрасте. Эти больные чаще не имеют аллергии и, как правило, требуют более высоких доз ИГКС или являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии.
- **БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей:** некоторые пациенты с длительным анамнезом БА развивают фиксированную обструкцию дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки.
- **БА у больных с ожирением:** пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением. Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании подбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов БА), может предложить набор диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа - таргетную терапию, и направленные методы профилактики.

Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести

(Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2013)

	Дневные симптомы	Ночные симптомы	ПСВ или ОФВ1 Колебания ПСВ
Ступень 1: Интермиттирующая БА (легкая степень)	< 1 раза в неделю.	≤ 2 раза в месяц	ОФВ1 или ПСВ ≥ 80% от должного Разброс ПСВ или ОФВ1 <20%
Ступень 2: Легкая персистирующая БА (легкая степень)	1 раза в неделю, но < 1 раза в день Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон	> 2 раз в месяц	ОФВ1 или ПСВ ≥ 80% от должного Разброс ПСВ или ОФВ1 20—30%
Ступень 3: Персистирующая БА (среднетяжелая степень)	Ежедневные. Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна.	> 1 раза в неделю	ОФВ1 или ПСВ 60—80% от должного Разброс ПСВ или ОФВ1 > 30%
Ступень 4: Тяжелая персистирующая БА (тяжелая степень)	Постоянные. Физическая активность ограничена.	частые	ОФВ1 или ПСВ ≤ 60% от должного Разброс ПСВ или ОФВ1 > 30%

При определении степени тяжести достаточно **наличия одного из признаков тяжести**: больной должен быть отнесен **к самой тяжелой степени**, при которой встречается какой-либо признак. Отмеченные в данной таблице характеристики являются общими и могут перекрываться, поскольку течение БА крайне вариабельно, более того, со временем степень тяжести у конкретного больного может меняться.

Формулировка диагноза

В диагнозе должны быть указаны:

- этиология (если установлена);
- степень тяжести
- уровень контроля;
- сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на течение БА;
при наличии – обострение с указанием его степени тяжести.

Примеры формулировок диагноза:

Аллергическая бронхиальная астма, среднетяжелое контролируемое течение. Круглогодичный аллергический ринит, легкое течение.
Сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли.

Неаллергическая бронхиальная астма, среднетяжелое неконтролируемое течение, тяжелое обострение. Астматический статус, компенсированная стадия. Ожирение II ст.

Диагностика БА у взрослых

Физикальное обследование

Осмотр: Вовлечение в акт дыхания дополнительный дых. Мускулатуры (при выраженной обструкции)


Перкуссия: коробочный перкуторный звук

Аускультация: 1) Распространенные сухие разнокалиберные хрипы, которые при нарастании тяжести обструкции уменьшаются вплоть до отсутствия.

2) При не полностью контролируемой БА – сухие хрипы

Диагностируем БА основываясь на обнаружении характерных симптомов и признаков имеющих причинно-следственную СВЯЗЬ.

- У пациентов с **ВЫСОКОЙ** вероятностью  пробное лечение.

ЕСЛИ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТСУТСТВУЮТ – оцениваем комплаенс и технику использования ингаляторов,  исключаем сопутствующие заболевания.

! При **НИЗКОЙ** вероятности  ищем другую нозологию

Лабораторная диагностика

Исследование уровня **IgE сыворотки**

ОАК – эозинофилия (не являющаяся патогномичным симптомом)

В мокроте – эозинофилия (чувствительность высокая), спиральи Куршмана, кристаллы Шарко-Лейдена

Кожные скарификационные тесты / Прик-тесты

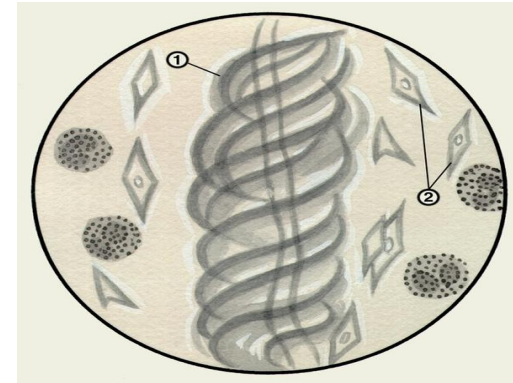
Определение аллерген-специфических IgE – для уточнения этиологии, когда кожные пробы невозможны

Норма (взрослые)

0 – 100 Ке/л - 20-100 МЕ/мл.

БА

120 – 1200 Ке/л



Отек, папула, зуд на месте внедрения аллергена, при **положительном** результате возникают через **~ 15 минут**

Инструментальные методы исследования

- **Спирометрия** – предпочтительное начальное исследование, оценивающее наличие/тяжесть обструкции.
- Если обструкция выявлена при исходным тестировании



- **Бронходилатационный тест** – выявляем степень обратимости бронхиальной обструкции

Сальбутамол - 400 мкг

Повторяем тест через 15 минут



Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) по ОФВ1 составляет не менее 12%

$$\frac{\text{ОФВ1 после пробы} - \text{ОФВ1 до пробы}}{\text{ОФВ1 до пробы}} \times 100\%$$

Основные показатели спирометрии:

Форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ, FVC — Forced Vital Capacity) — объем воздуха в литрах, который может выдохнуть больной (испытуемый);

Объём форсированного выдоха в литрах за первую секунду форсированного выдоха (ОФВ1, FEV1 — Forced Expiratory Volume in 1 second);

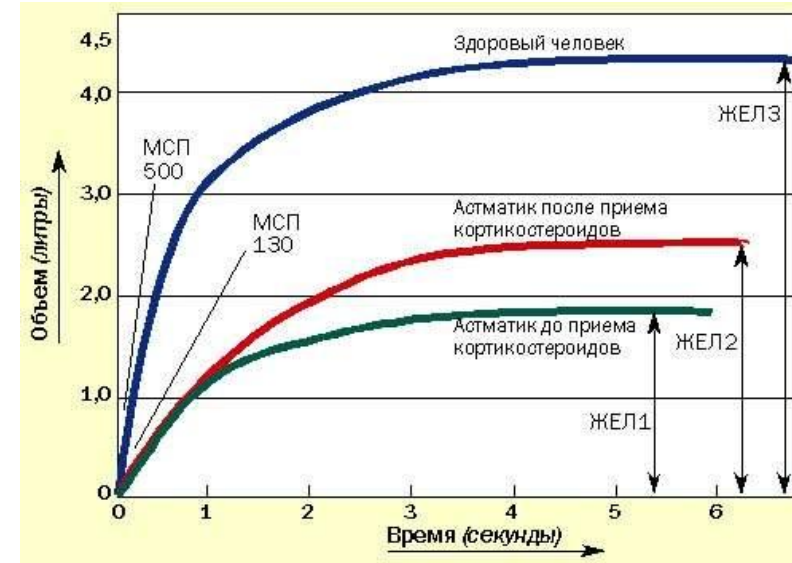
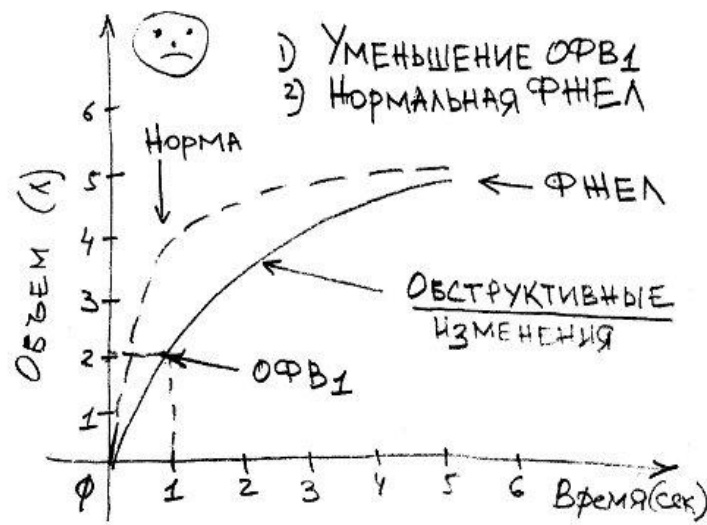
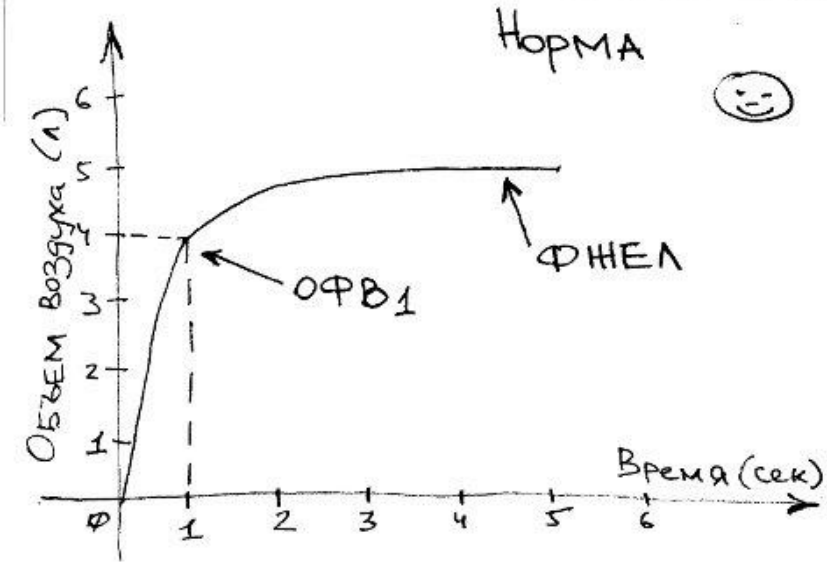
ОФВ1/ФЖЕЛ — отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ в виде десятичной дроби или в процентах.

ОФВ1 и ФЖЕЛ выражаются так же в процентах

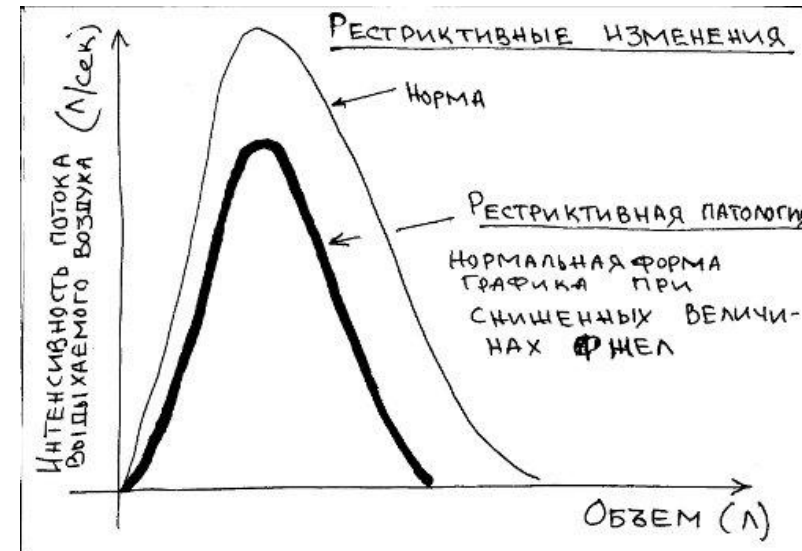
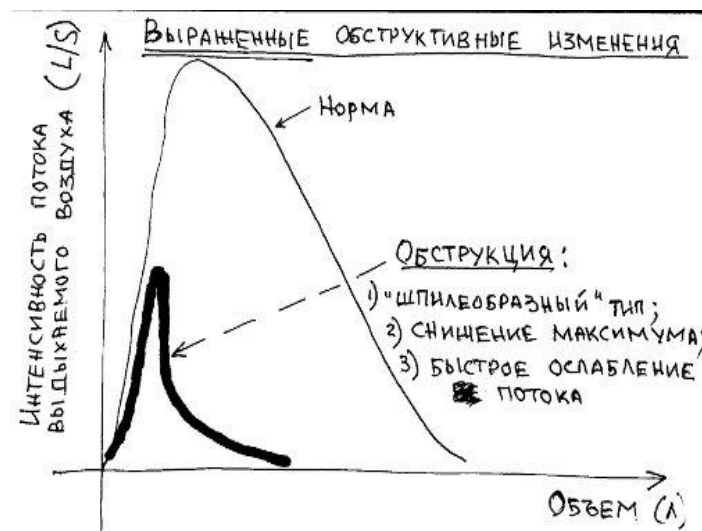
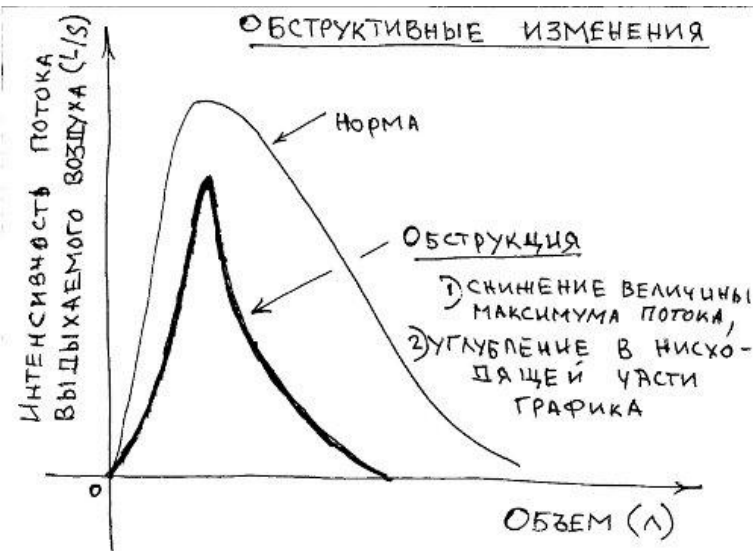
Величина ОФВ1/ФЖЕЛ обычно равна 0.7–0.8. Значение меньше 0.7 обычно отмечаются при обструкции дыхательных путей, хотя у пожилых людей нормой могут быть значения в диапазоне 0.65–0.7, и это надо учитывать при исследовании (в противном случае возможна гипердиагностика ХОБЛ). При рестриктивных видах патологии этот показатель равен или превышает 0.7.

Состояние:	ОФВ1:	ФЖЕЛ:	ОФВ1/ФЖЕЛ:
Норма	$\geq 80\%$	$\geq 80\%$	0.7-0.8
Обструктивная патология	$< 80\%$	$> 80\%$ (или $< 80\%$ при выраженной патологии)	< 0.7
Рестриктивная патология	$< 80\%$	$< 80\%$ (ОФВ1 и ФЖЕЛ уменьшены примерно пропорционально)	≥ 0.7
Смешанная обструктивно-рестриктивная патология	$< 80\%$	$< 80\%$ (значение ОФВ1 снижено в большей степени, чем значение ФЖЕЛ)	< 0.7

время выдоха (ось абсцисс), объем выдыхаемого воздуха (ось ординат) - «объем/время»;



объем выдыхаемого воздуха (ось абсцисс), величина воздушного потока (в литрах в секунду) (ось ординат) - «поток/объем»;



Инструментальные методы исследования

• Исследование бронхиальной гиперреактивности

Широко не распространен в практике.

Тест с метахолином – положителен при снижении ОФВ1 на 20% и >.

Тест с физической нагрузкой – менее чувствителен.

Мониторирование пиковой скорости выдоха

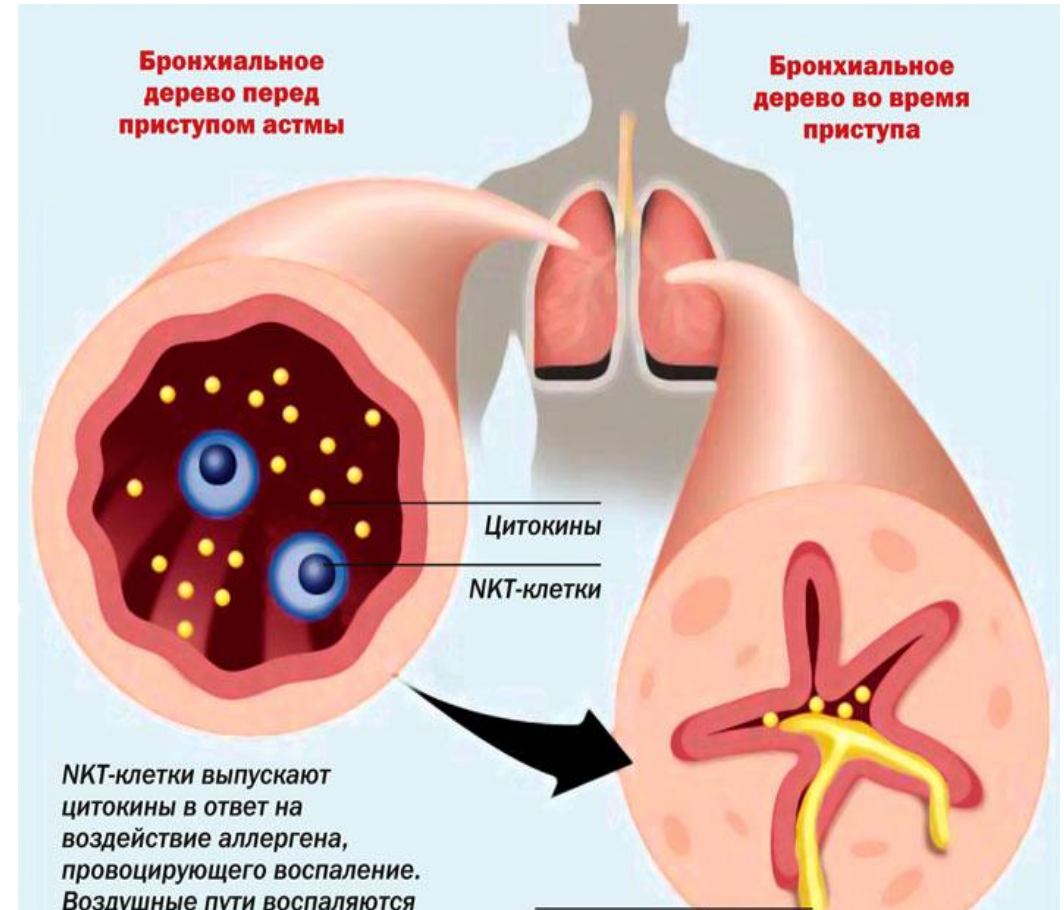
Регистрируется лучший показатель ПСВ после 3х попыток форсированного маневра с паузой не > 2 сек. (так же возможен сбор показателей в течение 2х недель)

Пифклоуметрия



Диагноз БА устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных пациента, клиничко-функционального обследования с оценкой обратимости бронхиальной обструкции, специфического аллергологического обследования (кожные тесты с аллергенами и/или специфический IgE в сыворотке крови) и исключения других заболеваний.

Важнейшим фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза, который укажет на причины возникновения, продолжительность и разрешение симптомов, наличие аллергических реакций у пациента и его кровных родственников, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений.



Дифференциальная диагностика

- Обструктивный синдром у курящего более 50 лет.
- Стридор и кривая при исследовании ВФД - указывающая на внелегочную обструкцию - уровень трахеи/гортани
- Ночной кашель – ГЭРБ
- Одышка – ХСН
- Чувство нехватки воздуха, тяжесть в груди – гипервентиляционный синдром
- IgE, эозинофилия крови – грибковые заболевания легких, васкулиты, паразиты.
- Гнойное отделяемое + обструктивный синдром – муковисцидоз/бронхоэктатическая болезнь
- В пожилом возрасте – ГЭРБ/иАПФ
 - Особенно часто дифференцируют БА и ХОБЛ

↓
тест на обратимость + пробная терапия

Если наблюдаем
положительный эффект –
лечим как больного БА



Если состояние не
меняется/ухудшение -
обследуем

Лечение

- Цели терапии БА

! Достижение и поддержание контроля над БА (используя показатели ФВД)

! Минимализация рисков обострений

Фармакотерапия

Средства для купирования симптомов – В2 агонисты (сальбутамол)

М-холинолитики (ипратропия бромид)

метилксантины- теофиллин

Средства базисной терапии

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (GINA 2016 г)

Увеличивайте объем терапии до улучшения контроля

Уменьшайте объем терапии до минимального, поддерживающего контроль



* Регулярное назначение β 2-агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС.

** Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), зарегистрирован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА.

*** Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора (только для пациентов старше 18 лет).

**** Для детей 6-11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС

Ступень 1

- Ингаляционные В2-агонисты короткого действия – неотложная облегчающая терапия у пациентов с БА на всех ступенях.

Сальбутамол 100 мкг,
(одна ингаляция) с
целью купирования

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазон ДАИ неэкстремелкодисперсный	200-500	>500-1000	>1000
Беклометазон ДАИ экстремелкодисперсный	100-200	>200-400	>400
Будесонид ДАИ, ДПИ	200-400	>400-800	>800
Флутиказона пропионат ДАИ, ДПИ	100-250	>250-500	>500
Флутиказона фуроат , ДПИ	100	NA	200
Мометазон ДПИ	110-220	>220-440	>440
Циклесонид ДАИ	80-160	>160-320	>320

Примечание: эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от других факторов, таких как ингаляционная техника.

ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ - дозированный порошковый ингалятор.

* - Флутиказона фуроат зарегистрирован в РФ в виде фиксированной комбинации

флутиказона фуроат/вилантерол, ДПИ

- Регулярная терапия ИГКС в низких дозах у пациентов с риском обострения БА

Флутиказона пропионат 100-250 мкг –

разовая доза 125 -250

Будесонид 200-400 мкг – р.д. 200

Беклометазон 100-200 мкг – р.д. 50/100/250

Ступень 2

• **Предпочтительно** : низкие дозы **ИГКС + КДБА** по потребности
Результат **↑** функцию легких, улучшает качество жизни **↓**, риск обострений, госпитализаций.

Стартовая доза – 400 мкг/день, в два приема, после достижения стойкого контроля – в один.

При достижении контроля по меньшей мере на **3 МЕС.**, дозы титруются до самой низкой, поддерживающей эффект.

Альтернатива – **антилейкотриеновые препараты** или кромоны.
(зафирлукаст, монтелукаст) – при БА в сочетании с вирусиндуцированной БА, астме физического усилия, аллергическим ринитом

!! Кромоны менее эффективны, нежели ИГКС

ТАВ. Зафирлукаст 20 мг.
2 Т. 2 р/д

Степень 3

- **Предпочтительно**: низкие дозы ИГКС + ДДБА как базисная терапия + КДБА по потребности или ИГКС/форметерол.
- ДДБА к той же дозе ИГКС (пред. Степень) обеспечивает – контроль за симптоматикой и улучшение легочной функции с редукцией риска обострений, по сравнению с > дозы ИГКС

• У пациентов групп риска: предпочтение - ИГКС/Форметерол (низкие дозы ИГКС, в качестве единого ингалятора)

• ИГКС/ДДБА (фиксированная доза) + КДБА (купирование) – сохранение контроля выше при < дозы ИГКС и отмене ДДБА после < дозы.



• ИГКС (высокие дозы) + КДБА (купирование)

Будесонид/форметерол
(форадил комби (200/12мкг – 1 р/д) – ДПИ
Беклометазон/форметерол
(фостер) - ДАИ

У пациентов с непереносимостью ДДБА можем использовать Тиотропий Респимат 18 мкг (ч/з хендихаллер, 1 капсулу в сутки), который, кроме того, используется при обострениях чаще 2 раз в год или 1 обострении потребовавшем госпитализации / системных ГКС

Степень 4

Предпочтительно: низкие дозы ИГКС/форметерол в качестве базисной терапии и купирования симптомов (единый ингалятор) ИЛИ средние дозы ИГКС/ДДБА как базис и КДБА для купирования.

>1 обострений: I - ИГКС/форметерол  II – ИГКС+ДДБА  III ИГКС
(высокие дозы).

При терапии 3-4 степени, сохраняющихся обострениях >2/год или 1 тяжелом обострении: тиотропия Респимат.



Если лечение неэффективно – отменяем дополнительный препарат (или снижаем дозу ИГКС).



Направляем пациента в отделение специализированной помощи для дообследования.

Ступень 5

Все пациенты с персистирующими симптомами или обострениями БА, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующему ступени 4, должны быть направлены к специалисту, занимающемуся экспертизой и лечением тяжелой БА.

Дополнительная терапия к максимальной дозе ИГКС ≥ 1000 мкг в эквиваленте БДП:

Тиотропий
Омализумаб
Минимально возможная доза пероральных ГКС

У людей получающих терапию 4 степени имеющих более 1 обострения в год или тяжелое обострение - тиотропия Респимат-

Если отсутствует ответ от терапии 4 степени – назначается Омализумаб (анти IgE – п/к в расчете на массу тела и уровень IgE)

Другие виды терапии

- Аллерген - специфическая иммунотерапия (АСИТ) может быть терапией у взрослых, если аллергия играет ведущую роль, например, БА с аллергическим риноконъюнктивитом. В настоящее время существует два метода АСИТ: подкожная АСИТ (ПКИТ) и сублингвальная АСИТ (СЛИТ).

СЛИТ и ПКИТ могут быть применены у пациентов с легкой и средне-тяжелой БА ассоциированной с аллергическим риноконъюнктивитом, при условии, что БА контролируется фармакотерапией.

В результате АСИТ ожидается умеренный клинический эффект в отношении симптомов БА.

Респираторные вирусные инфекции, в частности, грипп может приводить к острым тяжелым обострениям астмы.

Пациентам с средне-тяжелой и тяжелой БА целесообразно проводить **противогриппозную вакцинацию** каждый год. Однако, пациенты должны быть предупреждены, что вакцинация не уменьшает частоту и тяжесть обострений БА