

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет**

**МОДУЛЬ 1.
Клінічна імунологія та алергологія**

**Тема 9.
БРОНХІАЛЬНА АСТМА:
КЛІНІЧНІ, ІМУНОЛОГІЧНІ
ТА ЛІКУВАЛЬНІ АСПЕКТИ**

***Методичні вказівки
для студентів та лікарів-інтернів***

Затверджено
вченою радою ХНМУ.
Протокол № 1 від 24.01.2013.

**Харків
ХНМУ
2013**

МОДУЛЬ 1. Клінічна імунологія та алергологія. Тема 9. Бронхіальна астма: клінічні, імунологічні та лікувальні аспекти : метод. вказ. для студентів та лікарів-інтернів. / упор. П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, О.М. Шелест та ін. – Харків : ХНМУ, 2013. – 28 с.

Упорядники П.Г. Кравчун
 В.Д. Бабаджан
 О.М. Шелест
 М.І. Кожин
 Н.Г. Риндіна
 С.О. Крапивко

Бронхіальна астма – хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, у розвитку якого беруть участь імунні клітини (Т-хелпери і В-лімфоцити, еозинофіли, опасисті клітини). Це призводить до гіперреактивності бронхів і виявляється рецидивуючим свистячим диханням, експіраторною задухою, почуттям тиску, скуття в грудній клітці, появою кашлю, особливо вночі та вранці. Ці епізоди пов'язані з варіабельною бронхіальною обструкцією, оборотною спонтанно чи під впливом терапії.

Поширеність бронхіальної астми, за даними зарубіжних епідеміологічних досліджень, коливається від 4 до 8 % (10–15 % дітей і близько 5 % дорослих). У нашій країні захворюваність реєструється на рівні 1–2 %, що занижено.

Завдання для перевірки початкового рівня знань

1. Які з алергічних діагностичних проб застосовують для специфічної імунодіагностики за наявності бронхіальної астми 1–2 ступеня?

- A. Прик-тести з алергенами.*
- B. Провокаційні проби.*
- C. Прик-тести з алергенами, провокаційні проби.*
- D. Визначення кількості Т та В-лімфоцитів.*

2. Характерні ознаки "аспіринової" бронхіальної астми:

- A. Поліпоз носу.*
- B. Синусити.*
- C. Непереносимість нестероїдних протизапальних препаратів.*
- D. Наявність алергічних захворювань в анамнезі.*

3. До основних засобів неспецифічної терапії хворих на бронхіальну астму, які застосовуються для впливу на патофізіологічну стадію алергічної реакції, відносяться:

- A. Неселективні бета-адреностимулятори.*
- B. Селективні бета₂-адреностимулятори.*
- C. Препарати метилксантинів.*
- D. Муколітичні та відхаркувальні засоби.*
- E. Бета-адреноблокатори.*
- F. Альфа-адреноблокатори.*
- G. Топічні глюкокортикостероїди.*

4. Який спосіб введення препарату більш доцільний при первинному плановому призначенні глюкокортикостероїдної терапії хворому із середнім ступенем важкості бронхіальної астми?

- A. Парентеральний.*
- B. Пероральний.*
- C. Інгаляційний.*
- D. Немає принципової різниці.*

5. Які з зазначених нижче антибіотиків не варто призначати при пневмонії, що розвинулася у хворих із бронхіальною астмою?

A. Тетрацикліни.

B. Амоксицилін.

C. Аміноглікозиди.

D. Макроліди.

Вірні відповіді на питання: 1. A; 2. A, B, C; 3. A, B, C, D, G; 4. C; 5. B.

Етіологія. У розвитку бронхіальної астми мають значення *внутрішні чинники* і *чинники зовнішнього середовища*. Серед внутрішніх чинників відоме значення мають спадкова схильність (атопія), що найчастіше виражається в генетично детермінованій здатності до підвищеного вироблення імуноглобулінів E, розподілі антигенів гістосумісності, що обумовлюють зміну біохімізму і іннервації в бронхах. Чинники зовнішнього середовища: 1) неінфекційні алергени (пил, хутро тварин, пилок рослин, виробничі, лікарські та ін.); 2) інфекційні агенти; 3) механічні і хімічні іританти (металевий, деревний, силікатний, бавовняний пил, дим, пари кислот, лугів та ін.); 4) фізичні і метеорологічні агенти (зміна температури і вологості повітря, коливання барометричного тиску, магнітного поля та ін.); 5) нервово-психічні впливи. Під впливом чинників зовнішнього середовища відбувається реалізація внутрішніх чинників і розвивається бронхіальна астма.

Патогенез. У основі патогенезу бронхіальної астми лежить *гіперреактивність бронхів*, що є прямим наслідком запального процесу в бронхіальній стінці. У 25–35 % зміна реактивності і чутливості бронхів відбувається в результаті алергічної реакції в бронхіальному дереві. Ще у третини хворих спостерігається змішана бронхіальна астма, при якій алергія служить допоміжним патогенетичним механізмом. При бронхіальній астмі розвиваються алергічні реакції I, III і IV типів (по Cell і Coombs).

При алергічній реакції I типу (анафілактичній) після контакту алергену з антиген-презентуючою клітиною спостерігається активація Th2-лімфоцитів. Продуковані субпопуляцією Th2 цитокіни (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) стимулюють продукцію В-лимфоцитами імуноглобулінів класу E (IgE). IL-4 посилює експресію рецепторів до IgE на небезпечних клітинах і активує фібробласти, келихоподібні клітини, що беруть участь у патогенезі ремоделювання дихальних шляхів, направляє диференціювання Th0 у бік Th2. Одночасно з цим відбувається підвищення чутливості тканин до антитіл IgE. Особливо високий рівень IgE при atopічній астмі. Одним із механізмів ауторегуляції імунної відповіді при бронхіальній астмі є можливість пригнічення активності Th2-лімфоцитів інтерлейкінами IL-12, IL-18 і IFN- γ , у результаті чого розвивається Th1 фенотип субпопуляції лімфоцитів, секретуючих IFN- γ , який є потужним інгібітором IL-4-залежного синтезу IgE, що пригнічує активність Th2-лімфоцитів.

Алергічні реакції III типу (імунокомплексні) формуються циркулюючими антитілами IgG, IgA, IgM і антигенами у присутності комплементу і при надлишку антигена. Цей тип імунного реагування частіше зустрічається при пиловій (домашній пил) сенсibiliзації, а також при інфекційному (бактерійному, грибовому) процесі.

Алергічні реакції IV типу пов'язані з мікробною алергізацією.

Бронхоспастична відповідь на антигенну дію протікає в дві фази: ранню і пізню. У основі появи ранньої реакції, що розвивається через декілька хвилин після антигенної стимуляції, лежить гострий бронхоспазм, набряк слизової оболонки бронхів, гіперсекція бронхіального слизу, обумовлені виходом з опасистих клітин біологічно активних речовин. Біологічно активні речовини, що секретуються в процесі дегрануляції опасистих клітин можна віднести до двох груп: депонованих у гранулах (преформованих), таких як гістамін і нейтральні протеази (триптаза, хімотриптаза, карбокси-протеаза) та синтезованих *de novo* медіаторів. Останні у свою чергу можна розділити на ліпідні (похідні арахідонової кислоти – лейкотрієни B₄, C₄, D₄, E₄, простагландин D₂, тромбоксан A₂, чинник активації тромбоцитів) і білкові (інтерлейкіни 4, 5). Пізня реакція характеризується підвищенням неспецифічної реактивності бронхів і пов'язана з міграцією в стінку бронхів клітин запалення (еозинофіли, тромбоцити), виділенням ними цитокінів і розвитком набряку слизової оболонки бронхів. Експресія молекул адгезії, активаційні і хемотаксичні стимули (еозинофільний та нейтрофільний хемотаксичні чинники, чинник активації тромбоцитів) притягають в шоківу тканину і викликають вихід у підслизовий шар і стінку бронхів інших клітин (еозинофілів, нейтрофілів, епітеліальних клітин, фібробластів). Еозинофіли, нейтрофіли, мононуклеарні клітини здатні вивільняти такі медіатори, як лейкотрієни, простагландин D₄, чинник активації тромбоцитів.

У стимуляції опасистих клітин беруть участь *іммунні та неіммунні механізми*. Імунний механізм реактивності бронхіального дерева лежить в основі atopічної бронхіальної астми. При неіммунних механізмах відбувається стимуляція опасистих клітин неіммунними чинниками, першої стадії імунної реакції немає. Інші механізми ідентичні в обох випадках.

Еозинофіли і їх продукти. При бронхіальній астмі еозинофіли часто виявляються у великій кількості в бронхоальвеолярній рідині як під час загострення, так і в ремісії захворювання. При загостренні захворювання виявляються ознаки активації еозинофілів і підвищеної секреції ними медіаторів, таких як головний основний протеїн (major basic protein – MBP) і еозинофільний катіонний протеїн (eosinophil cationic protein – ECP), які є маркерами алергічного запалення.

Інфекція грає важливу роль у патогенезі бронхіальної астми. Встановлено, що продукти метаболізму бактерій, грибів, субстанції вірусів і бактерій можуть викликати сенсibiliзацію інфекційними чинниками,

появу циркулюючих легеневого антигена і імунних комплексів із легеним антигеном, що може сприяти розвитку імунопатологічних змін, підвищенню реактивності бронхів і секреції цитокінів Т-лімфоцитами. Після розпізнавання інфекційного антигена Th0-клітини утворюють клон лімфоцитів Th1, що продукують IL-2 і інтерферон гамма (IFN- γ). Перший тип (Th1) імунологічної відповіді при бронхіальній астмі спрямований на формування клітинного імунітету, що грає роль при інфекційних процесах.

При інфекційно-залежній астмі в реалізацію бронхоспазму включається перибронхіальне запалення, що має переважно нейтрофільний характер. Клітини цього запального інфільтрату реагують із бактерійними агентами з виділенням медіаторів лімфокинів, хемотоксичних чинників, що діють на гладеньку мускулатуру бронхів і на *опасисті клітини і макрофаги*, які виділяють медіатори другого порядку – простагландини, лейкотрієни, які і реалізують бронхоспазм, гіперсекрецію, набряк, напад задухи.

Епітеліальні клітини. Ушкодження бронхіального епітелію у вигляді його десквамації, дисплазії, збільшення числа келихоподібних клітин, поява запальних клітин характерно для бронхіальної астми. Тому морфологічні зміни при астмі можна охарактеризувати як бронхіт переважно еозинофільного типу. Поллютанти (двоокис азоту і озон) можуть активувати клітини бронхіального епітелію. Активовані епітеліальні клітини секретують прозапальні цитокіни і хемокіни.

Фізичне навантаження може спровокувати напад у будь-якого хворого бронхіальною астмою, але у деяких із них впродовж якогось часу воно служить єдиним провокуючим чинником (астма фізичного зусилля). Фізичне навантаження приводить до активації рецепторів блукаючого нерва, підвищення його тонуусу, дегрануляції *опасистих клітин* із виділенням медіаторів, що викликає спазм і запалення слизової оболонки бронхів.

Нейрогенна регуляція дихальних шляхів. Причиною зміни бронхіального тонуусу вважають порушення рівноваги між збуджуючими (холінергічна, нехолінергічна і альфа-адренергічна) і інгібувальними (бета-адренергічна і неадренергічна) системами. Для багатьох хворих на бронхіальну астму характерне переважання тонуусу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, що приводить до підвищення тонуусу бронхіальної мускулатури, розвитку бронхоспазму, стимулює секрецію слизових залоз дихальних шляхів. Дослідження β 2-адренорецепторів гладкої мускулатури при бронхіальній астмі встановили наявність дефекту адренорецепції, що є конституціональною ознакою, характерною для атопії.

Емоційні реакції, нервова і фізична перевтома, ятрогенія, розлади в сексуальній сфері, особливості особи хворого, органічні ураження нервової системи можуть призводити до розвитку нападів задухи.

У патогенезі бронхіальної астми мають значення порушення ендокринної системи – дисгормональні механізми (глюкокортикоїдна недостат-

ність, гіперестрогенемія, гіпопрогестеронемія, гіпертиреоз). Дизоваріальні порушення, зокрема гіперестрогенемія, сприяють підвищенню рівня гістаміну, зниженню активності β -адренорецепторів і підвищенню активності α -адренорецепторів. Розвитку і прогресуванню бронхіальної астми сприяє підвищення активності тиреоїдних гормонів.

Для бронхіальної астми характерний переважно оборотний характер бронхіальної обструкції внаслідок спазму гіпертрофованих гладеньких м'язів, еозинофільного запалення слизового і підслизового шарів, потовщення базальної мембрани, дискринії, утворення слизових пробок, десквамації епітелію. При тривалому і важкому перебігу захворювання розвивається ремоделювання дихальних шляхів, що приводить до частково оборотної під впливом терапії чи незворотної обструкції бронхів.

Патоморфологія алергічного запалення. Запальний процес зачіпає усі структури стінки бронха: епітеліальний покрив, базальну мембрану, бронх-асоційовані лімфоїдні вузлики, сосуди, гладенькі м'язи. На матеріалі аутопсії показана наявність десквамації епітеліальних клітин, які разом з еозинофілами і бронхіальним секретом заповнюють просвіт дихальних шляхів. Вважають, що десквамація епітеліальних клітин відбувається під дією протеїнів, що синтезуються гранулами еозинофілів, і їх вивільнення настає при дегрануляції останніх. Базальна мембрана сильно змінена: набрякла, потовщена на усьому протязі, основна речовина дезорганізована. Серозні і келихоподібні клітини гіпертрофовані, співвідношення епітеліальних і келихоподібних клітин змінене на користь останніх. Судинна проникність венул і капілярів стінки бронхів помітно підвищені. Морфологічна картина матеріалу аутопсії випадково загиблих хворих на бронхіальну астму, що мали стійку ремісію, свідчить про збереження у них характерних для хвороби морфологічних змін. Це дозволяє зробити висновок про персистируючий характер запального процесу при бронхіальній астмі.

Клінічна картина. Провідною ознакою бронхіальної астми є напад експіраторної задухи. Він проявляється здуттям грудної клітки, фіксацією плечового поясу у фазі вдиху. Спостерігається експіраторна задишка, тахіпное зі свистячими хрипами у легенях, послабленням проведення дихання в базальних відділах легенів, вираженим ціанозом. Напад задухи нерідко завершується відходженням в'язкого склоподібного мокротиння, що приносить полегшення.

Бронхіальна астма виявляє себе, особливо на ранніх стадіях, симптомами експіраторної задухи, пароксизмального кашлю вночі і при пробудженні хворого, після фізичного навантаження (швидка ходьба, біг), емоційного стресу, сміху, відчуттям затруднення дихання, скутості у грудній клітці, появою свистячих хрипів у грудній клітці. Поза нападами та загостреннями захворювання симптоматика може бути відсутньою.

При огляді хворих у період нападу астми спостерігається дифузний ціаноз обличчя, розширення грудної клітки внаслідок гострої емфіземи, перкуторно виявляється коробковий звук. При аускультатії легень спостерігаються свистячі хрипи, особливо на видохи. При аускультатії серця – акцент II тону над легеневою артерією. Можуть спостерігатися ураження шкіри (атопічний дерматит, кропив'янка, набряк Квінке), посилення назальної секреції, синусит, риніт або поліпи носа, стійка тахікардія.

Для бронхіальної астми характерна епізодична поява симптомів, їх оборотний характер і зв'язок із певними ситуаціями, провокуючими бронхообструкцію. Спостерігається позитивний ефект застосування бронхолітиків (дозовані інгалятори з β_2 -агоністами, еуфілін, теофедрин).

Симптоми посилюються, а напади астми частіше виникають вночі та у ранковий час і пробуджують хворого. Симптоми бронхіальної астми виникають або погіршуються при фізичному навантаженні, вірусній інфекції, впливі алергенів (харчових, домашніх тварин, домашнього пилу, пилку рослин), палінні, перепаді зовнішньої температури, сильних емоціях (плачу, сміху), дії хімічних аерозолів, прийманні деяких ліків (нестероїдні протизапальні препарати, бета-блокатори).

Загострення зазвичай відбувається внаслідок недостатнього лікування або після контакту з агентами. Погіршення стану наростає впродовж декількох годин або днів, іноді – впродовж декількох хвилин (характерно для екзогенної форми). Залежно від чинників, що провокують загострення, виділяють наступні клінічні форми бронхіальної астми:

1. *Екзогенна форма* (атопічна) – провокується алергенами, присутніми у довіллі.

2. *Ендогенна форма* (неатопічна) – це рецидивуючі напади задухи за відсутності їх зв'язку з провокацією алергенами, негативним алергологічним анамнезом, негативними результатами шкірного тестування або нормальним рівнем IgE у сироватці крові. Вона обумовлена інфекцією, фізичним або емоційним перенапруженням, різкою зміною температури тощо.

3. *Змішана форма* поєднує в собі ознаки екзо- і ендогенної бронхіальної астми, частіше зустрічається у дітей.

До особливих форм бронхіальної астми відносяться астма фізичного зусилля та аспіринова.

Лабораторні дослідження

Клінічний аналіз крові. Еозинофілія крові свідчить про алергічний процес і є ключовою в постановці діагнозу бронхіальної астми. Якщо захворювання супроводжується високою еозинофілією (>12–15 %), слід розширити обстеження з метою визначення у хворого на бронхіальну астму грибової сенсibilізації або гельмінтозу.

Аналіз харкотиння. Виявляються еозинофіли, спіралі Куршмана, клітини Шарко–Лейдена і тільця Креола.

Аналіз індукованого харкотиння. Збирання харкотиння здійснюють після інгаляцій 3, 4, 5 %-м розчином NaCl через ультразвуковий небулайзер із тривалістю кожної з них впродовж 4–5 хв. Отримують 1, 2 і 3-й зразки харкотиння в стерильний посуд або пластикові чашки, яке диспергують 0,1 % розчином дитіотреїтола (ДТТ) із розрахунку 1 мг ДТТ на 1 мл мокротиння протягом 10 хв, клітинну суспензію відмивають у сольовому розчині Хенкса, фільтрують через нейлоновий фільтр, центрифугують 10 хв при 1 000 об/хв і готують мазки. У камері Горяєва визначають число клітин і їх життєздатність. Препарати забарвлюють за Романовським–Гімзе. Аналіз індукованого харкотиння допомагає визначити запальний фенотип бронхіальної астми.

Інструментальні дослідження

Рентгенографія органів грудної клітки. Може спостерігатися емфізема, ознаки хронічного бронхіту, особливо під час загострення захворювання.

ЕКГ – при важкому загостренні можливі ознаки перевантаження правих відділів серця.

Функціональне дослідження легенів. Найбільш надійними показниками для опису ступеня бронхообструкції у хворих на бронхіальну астму являються об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), що встановлюється при проведенні спірометрії, та пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид), що виявляється при проведенні пікфлоуметрії.

Критерії порушення функції зовнішнього дихання за обструктивним типом:

- наявність ознак бронхіальної обструкції – значення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) і ПОШвид <80 % від належного;
- добова варіабельна ОФВ1 і ПОШвид >20 %;
- підвищена оборотність бронхіальної обструкції – збільшення рівня ОФВ1 і ПОШвид >15 % або на 200 мл за результатами фармакологічної проби з β2-агоністом короткої дії (сальбутамол, 200 мкг);
- зменшення ПОШвид більше, ніж на 15 % після 6 хвилин бігу.

Тяжкість бронхообструкції оцінюють по співвідношенню величини ОФВ1 або ПОШвид з належним (для статі, віку і росту хворого) показником: >85 % від належної величини – норма; 85–70 % – обструкція легкого ступеня; 70–50 % – обструкція середньої тяжкості; <50 % – тяжка обструкція. Визначення ОФВ1 проводять із застосуванням спірометра. Для виміру ПОШвид застосовують пікфлоуметр.

Для діагностики і динамічного спостереження хворих на бронхіальну астму використовують пікфлоуметрію. У хворих на астму різниця між ранковими і вечірніми показниками ПОШвид перевищує 15–20 %.

Оборотність бронхообструкції є кардинальною ознакою бронхіальної астми, що дозволяє (за наявності клініки) підтвердити діагноз цього захворювання. Для її виявлення використовують парне дослідження ОФВ1 або ПОШвид – до і через 15 хв після інгаляції швидкодіючого бронхолітика (сальбутамол, 200 мкг). Проба вважається позитивною при наявності приросту ОФВ1 або ПОШвид більш ніж на 15 % після інгаляції сальбутамолу. Дослідження вважається коректним лише у тому випадку, коли хворий за 6 год перед дослідженням не отримував бронхолітики короткої дії.

Проба з фізичним навантаженням. Гіперреактивність бронхів констатують при позитивному результаті провокаційного тесту з фізичним навантаженням.

Алергологічне дослідження: алергологічний анамнез (наявність у хворого екземи, сінної лихоманки або бронхіальної астми і atopічних захворювань у членів його родини), позитивні шкірні проби з алергенами, підвищений рівень загального та специфічного IgE.

Диференційна діагностика бронхіальної астми

Гіпервентиляційний синдром проявляється розвитком вегетативних ознак, таких як запаморочення і відчуття непритомності, болісне відчуття серцебиття і затруднення дихання, страх задухи, смерті. Характерна яскрава емоційна забарвленість, може бути відтворений або у розгорнутій клінічній картині, або ж частково при проведенні гіпервентиляційного тесту.

Розлади дихання у спортсменів. Астмаподібні стани поширені серед лижників, у бігунів, легкоатлетів. Головний патогенетичний механізм – підвищена реактивність дихальних шляхів на дію холодного повітря. Моніторування ПОШвид є чутливим методом оцінки гіперреактивності дихальних шляхів у спортсменів.

Незважаючи на чіткі діагностичні ознаки астми, існують труднощі в діагностиці бронхообструктивного синдрому при іншій легеневій патології: хронічному обструктивному захворюванню легенів (ХОЗЛ), бронхоектатичній хворобі, муковісцидозі, пухлинах органів дихання, легневих васкулітах, ураженнях верхніх дихальних шляхів, трахеобронхіальній дискінезії, синдромі гіпервентиляції, гострій і хронічній лівошлунчкової недостатності, синдромі апное-гіпноное сну, грибоквих ураженнях легенів, констриктивному бронхіоліті. Бронхіальна астма може зустрічатися у пацієнтів, які страждають на перелічені вище захворювання, що об'єднане перебіг захворювання і створює певні труднощі у діагностиці.

Пухлини органів дихання. Іноді бронхообструктивний синдром може бути дебютним симптомом пухлини легенів. Особливу увагу слід приділяти хворим, у яких бронхообструкція уперше з'явилася після 45 років, а також пацієнтам, що палять, з індексом паління більше 15 пачок/років. У диференціальній діагностиці велике значення приділяється рентгенологічним і ендоскопічним методам дослідження.

Легеневий васкуліт (Синдром Чардж-Строса). Нерідко легеневі васкуліти уперше проявляють себе симптомами бронхіальної обструкції. Як правило, захворювання під маскою бронхіальної астми перебігає важко і вимагає постійного щоденного прийому системних глюкокортикоїдів. При диференційній діагностиці бронхіальної астми і легеневого васкуліту треба використовувати комп'ютерну томографію легенів, яка дозволяє виявити ураження судин при системних захворюваннях сполучної тканини.

Трахеобронхіальна дискінезія, або експіраторний колапс трахеї і великих бронхів, є наслідком пролабування стоншеної і розтягнутої мембранозної частини стінки трахеї, що частково або повністю перекриває просвіт трахеї, і великих бронхів у фазу видиху або при кашлі. Клінічно трахеобронхіальна дискінезія проявляється експіраторною задишкою і стійким "гавкаючим" непродуктивним кашлем. Напади кашлю провокуються фізичним навантаженням, сміхом, ГРВІ і можуть призводити до задухи, ціанозу. Діагноз підтверджується під час трахеобронхоскопії.

Гостра лівошлуночкова недостатність (серцева астма). Труднощі виникають при диференціальній діагностиці нападу серцевої і бронхіальної астми у літніх людей, у яких нерідко хронічні захворювання легенів поєднуються з ішемічною хворобою серця. У таких випадках необхідно враховувати наявність у анамнезі серцево-судинних захворювань і різну клінічну картину нападу серцевої і бронхіальної астми. При серцевій астмі несподівано, частіше під час сну або на фоні ангінозного нападу, виникають інспіраторна задишка і кашель. Відчуття наростаючої задухи, переважно інспіраторного або змішаного характеру, змушує хворого прийняти положення напівсидячи. Симптоми гострої лівошлуночної недостатності швидко прогресують, частота дихання може досягати 30–50 за хвилину (чого не спостерігається при нападі бронхіальної астми), посилюється акроціаноз і розгортається клінічна картина альвеолярного набряку легенів, клокочуще дихання чути на відстані, виділення великої кількості пінистого мокротиння, нерідко рожевого кольору, у легенях прослуховується різнокаліберні вологі хрипи, тони серця приглушені, пульс стає малим і частим.

Бронхіальна астма і синдром апное-гіпноное сну. Причиною обструктивного апное-гіпноное сну, яке диференціюють із нічними нападами бронхіальної астми, є тимчасове порушення прохідності верхніх дихальних шляхів у результаті гіпотонії і западання м'якого неба, кореня язика, колапсу задньої стінки глотки. Нічне апное спостерігається у будь-якому віці, але найчастіше у чоловіків середнього і літнього віку, що страждають на ожиріння, рідше – у жінок у період менопаузи.

Грибкові ураження легенів. Іноді буває важко диференціювати бронхолегеневий аспергільоз і бронхіальну астму з грибковою сенсibiliзацією. Зазвичай ці два патологічні стани зустрічаються одночасно у одного хворого. Перебіг бронхообструктивного синдрому при цьому, як

правило, важкий і супроводжується явищами імунодефіциту внаслідок тривалої антибактеріальної та імуносупресивної терапії.

Констриктивний бронхіоліт. У хворих на констриктивний бронхіоліт спостерігається часткова оборотність у відповідь на бронходилататорну терапію, тому вони розцінюються як астматики. Для диференційної діагностики з бронхіальною астмою проводять біопсію стінки бронха.

Клінічні варіанти бронхіальної астми

Бронхіальна астма дитячого віку. Чим молодше дитина, тим більше вірогідність того, що рецидивуючі свистячі хрипи не пов'язані з бронхіальною астмою (муковісцидоз, аспірація молока, що повторюється, синдром Картагенера, вади розвитку легенів і серця, аспірація чужорідних тіл). У віці до 5 років діагноз бронхіальної астми повинен ґрунтуватися на результатах клінічної оцінки і вираженості симптомів, а також на результатах пробного протиастматичного курсу лікування. У хворих на бронхіальну астму дітей часто спостерігається астма фізичного зусилля.

Бронхіальна астма літнього віку. Літні люди схильні до епізодів свистячих хрипів, задишки, кашлю, що викликаються лівошлуночковою недостатністю. Для диференційної діагностики окрім досліджень функції зовнішнього дихання показано проведення ЕКГ, ультразвукове дослідження серця і судин, відповідь на сечогінну терапію.

Професійна бронхіальна астма. Постановка діагнозу вимагає збору анамнезу, проведення пікфлоуметрії на робочому місці і поза ним, а також проведення специфічних бронхострикторних тестів.

Сезонна бронхіальна астма. У деяких пацієнтів бронхіальна астма може загострюватися внаслідок сезонного викиду специфічних аероалергенів. Цей тип бронхіальної астми може мати як інтермітуючий характер, так і виникати у вигляді сезонного погіршення стану (загострення захворювання) у хворих на персистуючу астму. Сезонна бронхіальна астма може бути пов'язана не лише з пилом рослин, але і з розпилем спорів грибків у зовнішньому середовищі. Враховуючи виражені симптоми риніту і кон'юнктивіту, ранні ознаки бронхіальної обструкції можуть бути пропущені лікарем. У хворих на ринокон'юнктивальну форму полінозу дуже ефективним є проведення специфічної імунотерапії (СІТ).

Кашлевий варіант бронхіальної астми. Для цього варіанту перебігу бронхіальної астми кашель є основним, якщо не єдиним симптомом захворювання. Типовий прояв кашельної бронхіальної астми – поява кашлю в нічні і ранні уранішні години. Для постановки діагнозу бронхіальної астми потрібне проведення спірометрії з бронходилататорами і визначення еозинофілів у індукованому харкотинні. У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що приймають інгібітори АПФ, або у пацієнтів із гастроєзофагальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) може розвинути кашель, що має схожість із кашельним варіантом бронхіальної астми.

Бронхіальна астма і GERX. GERX може як імітувати симптоми астми (особливо нічні), так і зустрічатися у хворих на бронхіальну астму. Відмічено поліпшення перебігу бронхіальної астми у хворих на GERX при лікуванні блокаторами протонної помпи і H₂-блокаторами рецепторів гістаміну. Для уточнення діагнозу GERX показано проведення рентгенологічного дослідження стравоходу та езофагогастроскопії.

Особливі клінічні форми бронхіальної астми

Аспіринова астма – характерні "аспіринова" триада (астма, поліпозний риносинусит, непереносимість НПЗП), важкий перебіг, анафілактоїдна реакція після прийому НПЗП або продуктів, що містять високі концентрації саліцилатів (у складі консервантів).

Астма фізичного зусилля характерна для дитячого і молодого віку; напад провокується швидкою ходьбою, бігом, сміхом, переляком; часто розвивається не під час навантаження, а через 5–40 хв після нього.

Стероїдозалежна бронхіальна астма. Існує декілька причин формування стероїдозалежності у пацієнтів із бронхіальною астмою:

- відсутність комплаєнса (взаємодії) лікаря і пацієнта;
- непризначення інгаляційних стероїдів; якщо пацієнт, що страждає на бронхіальну астму, отримує системні стероїди, його слід розцінювати як хворого з важкою формою бронхіальної астми, яка має пряме показання до призначення високих доз інгаляційних стероїдів;
- постановка діагнозу бронхіальної астми у хворих на системні захворювання (зокрема на легеневі васкуліти, наприклад, синдром Чарджа-Строса), що супроводжуються бронхіальною обструкцією; відміна кортикостероїдної терапії у цих хворих може супроводжуватися важкими проявами системного захворювання;
- резистентність стероїдних рецепторів до стероїдних препаратів (зустрічається у 5% випадків); нині розрізняють дві підгрупи пацієнтів: хворі з істинною стероїдною резистентністю (тип II), що не мають побічних ефектів при тривалому прийомі високих доз системних глюкокортикоїдів, і пацієнти з набутою резистентністю (тип I), що мають побічні ефекти системних стероїдів; у останній підгрупі резистентність швидше за все можна здолати підвищенням дози інгаляційних глюкокортикоїдів і призначенням препаратів, які мають аддитивний ефект (β_2 -агоністи і антагоністи лейкотрієнових рецепторів).

Лікування бронхіальної астми

Потрібне усунення контакту з провокуючими чинниками. Лікування хворих з астмою проводять із використанням інгаляційного, перорального і парентерального шляхів введення препаратів. Перевагу має інгаляційний шлях, який забезпечує виражену місцеву дію лікарських засобів у легенях, не викликає їх небажаного системного ефекту, дає можливість досягти позитивний ефект лікування за рахунок менших доз препаратів.

Препарати для лікування бронхіальної астми можна розділити на базисні, або протизапальні та бронхолітичні засоби.

Препарати для базисної терапії, які контролюють перебіг хвороби, застосовують щоденно, протягом тривалого часу, що допомагає досягти та підтримувати ремісію захворювання. До профілактичних, контролюючих перебіг бронхіальної астми, належать протизапальні препарати (інгальційні та системні глюкокортикостероїди, кромони, бета₂-агоністи пролонгованої дії, антагоністи лейкотрієнових рецепторів).

Бронхолітики (препарати швидкої допомоги) застосовують для зняття гострого бронхоспазму та інших симптомів бронхіальної астми. Найбільш ефективними і вживаними є бета₂-агоністи короткої дії (сальбутамол), холінолітики (іпратропія бромід) та метилксантини (еуфілін).

Контроль за перебігом бронхіальної астми може бути досягнутий у багатьох хворих. Класифікація бронхіальної астми за ступенем контролю представлена у *табл. 1*.

Таблиця 1 – Класифікація бронхіальної астми за ступенем контролю

| Характеристики | Контрольована (усі ознаки) | Погано контрольована (будь-яка ознака) | Неконтрольована |
|---|---------------------------------|--|--|
| Денні симптоми | Нема (два або менше на тиждень) | Більше двох разів на тиждень | Три і більше симптомів погано контрольованого перебігу в будь-який тиждень |
| Обмеження активності | Нема | Є | |
| Нічні симптоми / пробудження | Нема | Є | |
| Необхідність у швидко-допоміжних інгальаторах | Нема (два або менше на тиждень) | Більше двох разів на тиждень | |
| Функція легенів (ОФВ ₁ , ПОШвид) | Нормальна | <80 % | |
| Загострення | Нема | Одне або більше на рік | Одне або більше на рік |

Ознаки контрольованого перебігу бронхіальної астми: мінімальні (в ідеалі відсутні) хронічні симптоми, включаючи нічні; мінімальні (нечасті) загострення; відсутність станів, що вимагають невідкладної допомоги; мінімальна (в ідеалі відсутня) необхідність у застосуванні бета₂-агоністів короткої дії; відсутність зниження активності, у тому числі фізичною; варіабельність ПОШвид упродовж доби менше 20%; близьких до нормальних значень показників ПОШвид; мінімальні (чи відсутні) побічні ефекти терапії.

Клінічна класифікація бронхіальної астми і ступінчастий підхід до фармакотерапії хворих на бронхіальну астму

Ступінь 1 – бронхіальна астма інтермітуюча: короточасні симптоми виникають рідше за 1 раз/тиж; короточасні загострення (від декількох годин до декількох днів); нічні симптоми виникають не частіше 2 раз/міс; нормальні значення показників функції зовнішнього дихання між загостреннями; ОФВ1 або ПОШвид >80 % від належних; добові коливання ПОШвид або ОФВ1 <20 %.

Лікування. Інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії у разі потреби (за наявності симптомів) для лікування бронхоспазму та приступу астми.

Сальбутамол (вентолін) – інгаляційна доза 100 мкг, по 200 мкг (2 вдихи) не більше 6 раз на добу.

Формотерола фумарат (зофірон) – турбухалер, порошок для інгаляцій, інгаляційна доза 4,5–9,0 мкг 1–2 рази/доб.

Профілактичні інгаляції β_2 -агоністів короткої дії перед фізичним навантаженням або перед вірогідним впливом алергену для попередження негайної бронхоконстрикції.

Препарати кромогліцевої кислоти. Кромоглікат натрію (інтал) гальмує активацію і дегрануляцію опасистих клітин, рефлекторний бронхоспазм (неврогенний механізм), чинить протизапальну дію, запобігає бронхіальній обструкції після фізичного навантаження. Випускають у капсулах для інгаляцій по 20 мг кромогліцевої кислоти динатрієвої солі, призначають по 4–8 капсул/доб протягом 2 тиж, потім дозу препарату зменшують на 1 інгаляцію 1 раз/тиж і потім препарат відмінюють або переходять на підтримувальну терапію 1–2 інгаляції на добу впродовж 3–6 міс.

Антигістамінні препарати. Кетотифен (задитен) – пігулки по 1 мг, по 1 пігулці 2 рази/доб, курс лікування 2–4 міс.

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів інгібують cysLT_1 -рецептори, чим попереджують зв'язок цистеїніллейкотрієнів із відповідними рецепторами, розвиток бронхоспазму, зменшують запальну бронхіальну обструкцію. Монтелукаст (сингуляр) – пігулки по 10 мг, доза 10 мг в один прийом на ніч тривалий час.

Ступінь 2 – бронхіальна астма легка, персистуюча: симптоми виникають частіше за 1 раз/тиж, але рідше за 1 раз на день; загострення можуть порушувати активність і сон; нічні симптоми виникають частіше 2 раз/міс; ОФВ1 або ПОШвид >80 % від належних; добові коливання ПОШвид або ОФВ1 – 20–30 %.

Лікування. Щоденне тривале лікування протизапальними засобами для контролю симптомів бронхіальної астми.

Інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС) – група найбільш ефективних протизапальних препаратів. Зв'язуються зі специфічними глюкокор-

тикоїдними рецепторами в цитоплазмі клітин, блокують фосфоліпазу-А, реалізують свій ефект через геном клітини. Потенціюють дію β_2 -агоністів. Інгаляційні ГКС не мають системних побічних ефектів при використанні в добовій дозі менше 1 000 мкг, можливі місцеві ускладнення – кандидоз, охриплість голоса.

Беклометазон призначають інгаляційно в дозі 125–250 мкг, *будесонід* – 100–200 мкг або *флутиказон* – 125–250 мкг 2 рази/доб. Після інгаляції рекомендується полоскати порожнину рота содовим розчином. У разі недостатнього контролю перебігу захворювання додатково призначають β_2 -агоніст пролонгованої дії салметерол у дозі 50–100 мкг/доб або формотерол – 4,5 мкг 2 рази/доб. Перевагу має призначення фіксованої комбінації салметерола 25 мкг та флутиказона 25/50, 25/125 або 50–125 мкг – препарат "*серетид*" чи будесоніду 80(160) мкг і формотеролу 4,5 мкг – препарат "*симбікорт*" 80/4,5 (160/4,5) мкг – 1–2 дози 2 рази/доб.

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть бути використані в комбінації з інгаляційними ГКС.

Метилксантини є інгібіторами фосфодіестерази, уповільнюють дегрануляцію цАМФ, опасистих клітин, попереджують спазм бронхіальної мускулатури, зокрема вночі. Амінофілін (еуфілін) – по 0,15 г 3 рази/доб, теофілін (теотард) по 0,3 г або доксофілін (аерофілін) по 0,4 г 2 рази на день, потрібний моніторинг вмісту в сироватці крові.

У разі потреби – β_2 -агоністи короткої дії, але не більше 3–4 рази/доб.

Ступінь 3 – бронхіальна астма середньої тяжкості, персистуюча: симптоми виникають щодня; загострення призводять до порушення активності й сну; нічні симптоми виникають частіше за 1 раз на тиждень; необхідність у щоденному прийомі β_2 -агоністів короткої дії; ОФВ1 або ПОШвид 60–80 % від належних; добові коливання ПОШвид або ОФВ1 >30 %.

Лікування. Проводять щоденне лікування протизапальними препаратами для контролю симптомів бронхіальної астми. Перевагу має спільний прийом інгаляційних ГКС (*беклометазон* або *будесонід* у дозі 400–1 000 мкг/доб або *флутиказон* – 250–500 мкг/доб) та інгаляційних β_2 -агоністів пролонгованої дії (*салметерол* у дозі 50–100 мкг/добу або *формотерол* у дозі 9–18 мкг/доб), або фіксовані комбінації салметерола 25 мкг і флутиказона 125–250 мкг – препарат "*серетид*" 25/125 або 25/250 – 1–2 дози 2 рази/доб; будесонід 80 (160) мкг і формотерол 4,5 мкг – препарат "*симбікорт*" 80/4,5 мкг або 160/4,5 мкг – 1–2 дози 2 рази/доб.

При надмірній стимуляції чутливість β_2 -адренорецепторів зменшується внаслідок процесу "десенситизації" рецепторів. Причиною короткочасної десенситизації вважають відокремлення рецептора від G-протеїну і аденілатциклази та зменшення числа β_2 -адренорецепторів на поверхні клітин, що знижує ефективності β_2 -агоністів, примушує хворих збільшувати

дозу препарату, веде до посилення небажаних ефектів на серцево-судинну систему (підвищення АТ, збільшення ЧСС, виникнення аритмії, посилення ішемії міокарда). Використання ГКС відновлює чутливість рецепторів.

Побічний ефект використання β_2 -агоністів є "синдром замикання" – погіршення відкашлювання мокроти внаслідок розширення судин підслизового шару бронхів і порушення їх дренажної функції (медикаментозний набряк підслизового шару). Альтернативою інгаляційним β_2 -агоністам пролонгованої дії можуть бути теофілін (із контролем концентрації препарату в крові) і модифікатори лейкотрієнів (монтелукаст). У разі потреби використовують β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамол), але не більше 3–4 раз/доб.

Ступінь 4 – бронхіальна астма тяжка, персистуюча: постійна наявність денних симптомів; часті загострення; часті нічні симптоми; обмеження фізичної активності, обумовлене бронхіальною обструкцією; ОФВ1 або ПОШвид <60 % від належних; добові коливання ПОШвид або ОФВ1 >30 %.

Лікування. Щоденне тривале лікування великими дозами препаратів для контролю симптомів бронхіальної астми. Призначають інгаляційні ГКС у високих дозах (беклометазон або будесонід – 1 000–2 000 мкг/доб, або флутиказон – 500–1 000 мкг/доб) у поєднанні з інгаляційними β_2 -агоністами пролонгованої дії (сальметерол, формотерол) або фіксовані комбінації салметеролу 25–50 мкг і флутиказону 250–500 мкг – препарат "*серетид*" 25/250 або 50/500 мкг чи – препарат "*симбікорт*" 160/4,5 мкг – 1–2 дози 2 рази/доб. Можливе призначення інгаляційних ГКС 4 рази/доб. Додатково можуть призначатися теофілін пролонгованої дії, антагоністи лейкотрієнів. У разі потреби застосовують β_2 -агоністи короткої дії.

Ксолар (омалізумаб) – рекомбінантні моноклональні анти-IgE анти-тіла класу IgG1, які зв'язуються з ділянками молекул IgE, що взаємодіють із рецепторами опасистих клітин, чим блокується скріплення IgE і переривається запальний каскад у стінці бронхів. Ксолар знижує кількість вільного IgE, пригнічує реакції ранньої і пізньої фази алергічної відповіді при провокації алергенами, застосовується для лікування atopічної бронхіальної астми тяжкого перебігу. 1 флакон ксолара містить *омалізумаб* 150 мг. Ксолар застосовують підшкірно. Дозу і частоту введення ксолара визначають на підставі початкової концентрації імуноглобуліну E (IgE) в МОд/мл, вимірної до початку лікування, а також маси тіла пацієнта. Доза ксолара складає 75–375 мг 1 раз на 2 або 4 тиж.

Системна ГКС терапія. У разі потреби призначають пероральні ГКС у мінімально можливих дозах для досягнення ефекту, бажано 1 раз на добу, уранці. У такому разі бронхіальну астму вважають гормонозалежною. Тривалий пероральний або парентеральний (системний) прийом ГКС у перерахунку на преднізолон у дозі 10 мг і більше на добу супроводжується

розвитком побічних ефектів (синдром Іценко–Кушинга, пригнічення кори надниркових залоз, стероїдний діабет, стероїдний остеопороз, артеріальна гіпертензія, медикаментозні виразки шлунка і кишечника, виникнення опортуністичних інфекцій, міопатії, катаракта, глаукома, психічні розлади).

У разі потреби застосовують β_2 -агоністи короткої дії.

Лікування нападу бронхіальної астми

Бета₂-агоністи короткої дії – *сальбутамол (вентолін)* по 200 мкг інгаляційно не більше 6 раз/доб; *формотерола фумарат (зофірон)* по 4,5–9,0 мкг інгаляційно 1–4 раз/доб; *симбікорт 80(160)/4,5 мкг* по 3 дози 3–4 рази на добу.

Антихолінергічні препарати – *беродуал* (фенотерол 50 мкг + іпра-тропіума бромід 20 мкг) по 1–2 інгаляції при нападі (не більше 8 інгаляцій на день).

Метилксантини – *еуфілін (амінофілін)* – 2 % 5–10 мл на 10 мл 0,9 % фіз. розчину внутрішньовенно, можливе повторне введення через 1–2 год, бажано внутрішньовенно краплинно на 200 мл 0,9 % фізіологічного розчину.

Системні ГКС використовують за відсутності ефекту від терапії протягом 1–2 год або при середньотяжкому і тяжкому нападі бронхіальної астми. *Преднізолон* 30–60 мг на 10 мл 0,9 % фіз. розчину внутрішньовенно, можливе повторне введення через 2–3 год. При необхідності преднізолон у дозі 60–90 мг вводять внутрішньовенно краплинно на 200 мл 0,9 % фіз. розчину. *Дексаметазон* 4–8 мг на 10 мл 0,9 % фіз. розчину внутрішньовенно, можливе повторне введення дексаметазону через 2–3 год. При необхідності дексаметазон у дозі 8–12 мг вводять внутрішньовенно краплинно на 200 мл 0,9 % фіз. розчину.

За відсутності ефекту після введення преднізолону можна знову вводити еуфілін, застосувати бета₂-адреностимулятори в інгаляціях. Ефективність цих засобів після застосування глюкокортикоїдів зростає.

Інгаляції кисню сприяють припиненню нападу астми. Зволожений кисень інгалюється через носові катетери зі швидкістю 2–6 л/хв. Якщо через 15–30 хв не настає поліпшення, то повторюють інгаляції бета₂-агоністів.

Небулайзерна терапія дозволяє вводити препарати при тяжкому нападі чи загостренні астми, коли хворий не може координувати свій вдих. Небулайзери розпилюють препарати у вигляді дрібнодисперсного аерозолу з розміром частинок від 2 до 5 мкм, які вільно досягають дрібних бронхів. Призначають *сальбутамол (вентолін)* 250 мг, *флутиказон (фліксотид)* 2000 мкг або *будесонід (пультікорт)* 500 мкг – інгаляція протягом 1 год, 2–3 інгаляції на добу.

Розробка індивідуального плану терапії. Після досягнення контролю бронхіальної астми слід поступово зменшити підтримуючу терапію, для встановлення мінімального об'єму лікування, потрібного для підтримки

контролю. В ситуації, коли у хворого призначене лікування не дало належного контролю симптомів і функціональних порушень, слід посилити терапію – перейти до лікування за схемою більш високого класифікаційного ступеня.

Специфічну імунотерапію із застосуванням причинних алергенів при бронхіальній астмі слід призначати тільки після того, як були зроблені заходи для усунення провокуючих чинників у навколишньому середовищі. СІТ пилковими алергенами проводять у холодну пору року (цвітіння рослин відсутнє), СІТ побутовими алергенами можлива на протязі року. Дози розчинених алергенів підбирають методом алергометричного титрування.

Гетерогенність патогенетичних механізмів астми знаходить своє відображення у формуванні запальних фенотипів бронхіальної астми.

При еозинофільному запальному фенотипі бронхіальної астми у мокроті визначається більше 1–2,75 % еозинофілів. Еозинофілія характерна для атопічної форми бронхіальної астми та позитивно корелює з вираженістю клінічної відповіді на інгаляційні ГКС.

Нейтрофільний запальний фенотип спостерігається у 25–45 % хворих на бронхіальну астму. Особливістю хворих є старший вік, розвиток бронхіальної астми на фоні ХОЗЛ або наявність в анамнезі паління, виробничих шкідливостей, пов'язаних з перебуванням в атмосфері з підвищеним вмістом пилових часток або агресивних хімічних речовин, відсутність схильності до атопії, часте виявлення в діагностично достовірних титрах непатогенної мікрофлори в матеріалах посіву мокроти без клінічної картини інфекційного запалення бронхів. У хворих із нейтрофільним типом запалення встановлена невисока чутливість до монотерапії інгаляційними ГКС, тому рекомендується комбінувати їх з β_2 -агоністами прологнованої дії, можливе додаткове призначення тіотропіума броміда (*спіріва*) по 18 мкг 1 раз/доб, селективного інгібітору фосфодіестерази-4 рофруміласту (*даксас*) по 500 мг 1 раз/доб.

Фази перебігу бронхіальної астми. *Фаза загострення* – характеризується появою, почастищенням або збільшенням тривалості нападів задухи або інших проявів дихального дискомфорту (при безнападному перебігу захворювання). Напади виникають кілька разів на день, гірше піддаються звичним для хворого засобам. При тяжкому загостренні астми можливий розвиток астматичного статусу.

Фаза нестабільної ремісії – перехідний стан від загострення до ремісії, коли симптоми загострення зменшилися, але не зникли повністю.

Фаза ремісії – під час цієї фази симптоми хвороби зникають повністю.

Фаза стабільної ремісії – характеризується тривалою (більше 2 років) відсутністю проявів хвороби.

Ведення хворого при загостренні бронхіальної астми

Легке загострення бронхіальної астми. У хворого фізична активність і мова збережені, є задишка при ходьбі; хворий може бути збуджений, частота дихання збільшена, допоміжна мускулатура в акті дихання не бере участі, свистячих хрипів при аускультатції легенів небагато, ЧСС менше 100/хв, парадоксальний пульс відсутній, ПОШвид після прийому бронхолітика більше 80 % від належних значень, Ра кисню – норма, Ра вуглекислого газу менше 45 мм рт. ст., Sa (сатурація) кисню більше 95 %.

Лікування: інгаляція сальбутамола (вентоліна) через інгалятор зі спейсером (400–800 мкг) або небулайзер (2,5–5 мг). Через 15–20 хв роблять висновок про тяжкість загострення астми. Продовжують інгаляції сальбутамола кожні 3–4 год (не більше 8 раз на добу) впродовж 1–2 діб. Призначають інгаляційні ГКС у середніх або високих дозах, якщо пацієнт не отримував їх раніше, або збільшують дози інгаляційних ГКС у 2 рази, якщо хворий вже приймав їх. Амбулаторне спостереження впродовж 2–3 діб.

Середньотяжке загострення бронхіальної астми. Фізична активність хворого обмежена, є задишка при розмові, мова – фрази, хворий збуджений, частота дихання збільшена, допоміжна мускулатура бере участь в акті дихання, при аускультатції легенів – гучні, свистячі хрипи, ЧСС – 100–120/хв, може бути парадоксальний пульс, ПОШвид після інгаляції сальбутамолу 60–80 % від належних, Ра кисню більше 60 мм рт. ст., Ра вуглекислого газу менше 45 мм рт. ст., Sa кисню 91–95 %.

Лікування. Продовжити інгаляції сальбутамолу через небулайзер (2,5 мг) або дозований інгалятор зі спейсером (400 мкг) тричі впродовж години, вжити або ввести внутрішньовенно 30–60 мг преднізолону). При позитивній динаміці за год (ПОШвид більше 80 % від належного) хворий може бути залишений вдома.

Продовжити інгаляції сальбутамолу по 2,5 мг через небулайзер або по 400 мкг через спейсер кожні 4 год упродовж 2 діб. Приймати системні ГКС (преднізолон, метилпреднізолон) по 40–60 мг в один або два прийоми впродовж 3–10 днів із наступним зниженням дози. У разі, якщо пацієнт раніше отримував інгаляційні ГКС, збільшення їх дози в 2 рази. Якщо хворий не приймав інгаляційні ГКС, то почати їх прийом в середніх або високих дозах. Пацієнт повинен знаходитися під наглядом впродовж 3–7 днів.

Якщо впродовж однієї години ефект від терапії, неповний або відсутній, то хворий має бути госпіталізований у відділення пульмонології або реанімаційне відділення.

Тяжке загострення бронхіальної астми. Фізична активність хворого різко знижена, є задишка у спокої, мова – окремі слова, хворий збуджений, ЧСС більше 30/хв, допоміжна мускулатура бере участь в акті дихання, можлива наявність підшкірної емфіземи, при аускультатції легенів –

гучні, свистячі хрипи, ЧСС більше 120/хв, парадоксальний пульс, ПОШвид після прийому бронхолітика менше 60 % від належних значень або 100 л/хв, Ра кисню менше 60 мм рт. ст., можливий ціаноз, Ра вуглекислого газу більше 45 мм рт. ст., Sa кисню менше 90 %.

Показання для госпіталізації хворих: 1) загострення бронхіальної астми середньої тяжкості за відсутності ефекту від лікування впродовж години; 2) тяжке і життєзагрозливе загострення бронхіальної астми; 3) відсутність умов для надання допомоги і спостереження за хворим на амбулаторному етапі; 4) хворі, що становлять групу ризику несприятливого результату захворювання.

До групи ризику несприятливого результату відносяться хворі, що мають: 1) в анамнезі життєзагрозливі загострення астми; 2) використання ШВЛ із приводу загострення астми; 3) пневмоторакс або пневмомедіастинум в анамнезі; 4) госпіталізація або звернення за екстреною медичною допомогою впродовж останнього місяця; 5) більше двох госпіталізацій впродовж року; 6) більше трьох звернень за екстреною медичною допомогою за рік; 7) використання більше 2 балончиків салбутамола за останній місяць; 8) самочинне зменшення або припинення прийому ГКС; 9) наявність супутніх захворювань (за захворювань серцево-судинної системи або ХОЗЛ); 10) психологічні проблеми; 11) соціально-економічні чинники (низький дохід); 12) низька прихильність до терапії.

При загостренні бронхіальної астми істотну роль грає інфекційний чинник, питома вага якого складає 50–60 %. Якщо загострення астми почалося з підвищення температури тіла, появи кашлю, з виділення більшої, ніж зазвичай, кількості мокротиння, розвитку симптомів інтоксикації, слід припустити вірусне чи вірусно-бактерійне інфікування. Хворим рекомендують прийом протівірусних засобів. Якщо упродовж 2–3 діб температура тіла не нормалізується, мокротиння залишається слизово-гнійним, базисна терапія не дає очікуваного ефекту, аускультативні ознаки бронхообструкції не регресують, слід думати про приєднання до вірусного інфікування бактерійного. Фарбування мазку мокроти за Грамом дозволяє ідентифікувати мікроорганізми, що грають етіологічну роль у загостренні астми. Якщо факт інфекційно-залежного загострення астми підтверджений, актуальним стає призначення антибіотикотерапії. Через високий ризик побічних ефектів і формування резистентності до препарату збудників загострення, призначення пеніциліну, напівсинтетичних пеніцилінів, цефалоспоринів II покоління хворим на бронхіальну астму не показано.

Для лікування нетяжкого загострення бронхіальної астми призначають фторхінолони III–IV покоління *левофлоксацин* 500 мг 1 раз/доб перорально; тетрацикліни *доксциклін* (всередину 0,2 г/доб – 1–5 днів із наступним переходом на прийом 0,1 г 1 раз на день), макроліди *спіраміцин*

3 000 000 МОд 2–3 рази на день, *азитроміцин* всередину 0,5 г 1 раз на день (3 дні), *кларитроміцин* 0,5 г 2 рази на день, *рокситроміцин* 0,15 г 2 рази на день; *лінкоміцин* по 400 мг 2 рази на день.

Для лікування загострення середньої тяжкості препарати вводяться парентерально (внутрішньовенно, внутрішньом'язово), а потім всередину, відповідно до принципів "ступінчастої терапії". Препарати вибору: фторхінолони III–IV покоління, цефалоспорины III покоління (*цефатоксим* 1–2 г 2–3 рази на день, *цефтріаксон* 1–2 г 1 раз на день). У разі неефективності препарату до нього додають макроліди.

Для лікування тяжкого загострення бронхіальної астми при відсутності чинників ризику по синегнійній паличці вводять цефалоспорины III–IV покоління (*цефтазидим* внутрішньовенно, внутрішньом'язово 2 г 3 рази на добу, *цефепім* внутрішньовенно 2 г 2 рази на день, *цефпіром* 2 г 2 рази на день) разом із макролідами. Хворим із високим ризиком інфікування синегнійною паличкою призначають *ципрофлоксацин* внутрішньовенно 0,4 г 2 рази на добу, або карбапенем (*тієнам* або *меропенем* внутрішньовенно, внутрішньом'язово 1 г 3 рази в день), або аміноглікозиди – *гентаміцин* внутрішньовенно по 0,08 г 3 рази на день, *метронідазол* (*метрогіл*) по 100–200 мг внутрішньовенно краплинно 2 рази на день.

Астматичним станом називають життєзагрозливе загострення бронхіальної астми, який констатують, якщо приступ задухи триває протягом 12 год. Виділяють анафілактичну і метаболічну форми астматичного статусу. При анафілактичній формі провідним механізмом бронхіальної обструкції є спазм гладкої мускулатури що призводить до гострої дихальної недостатності. Метаболічна форма астматичного статусу формується поступово і характеризується прогресуючою обструкцією бронхів, в основі якій лежить набряк слизової оболонки бронхів і дискринія. Анафілактична форма статусу частіше розвивається в результаті алергічної реакції на медикаменти, а метаболічна – при розвитку синдрому "замикання". Надмірне використання селективних адреноміметиків (стимуляція β_2 -адренорецепторів) призводить до значної вазодилатації бронхіальних судин з розвитком набряку слизової оболонки бронхіального дерева і порушенням прохідності бронхів – їх "замиканню".

Стадії астматичного статусу

I. Відносної компенсації. Спостерігається посилення кашлю із зменшенням кількості мокроти, наростання задухи, поява дистанційних хрипів. Положення хворих вимушене – сидячи з фіксованим плечовим поясом і включенням допоміжної дихальної мускулатури. Відзначається блідий ціаноз, виражена тахікардія, іноді – аритмія, нерідко – підвищення АТ, зниження діурезу.

II. Декомпенсації, або "німої" легені, проявляється вираженою невідповідністю між шумним, свистячим диханням і майже повною відсутністю хрипів у легенях, різким послабленням дихання або відсутністю його в деяких ділянках легені. Шкірні покриви у хворих блідо-сірі, вологі, тахікардія, аритмія, зниження АТ, збудження хворого.

III. Гіперкапічної (гіпоксемічної) коми. Вона характеризується значною артеріальною гіпоксемією (PaO₂ 40–55 мм рт. ст.) і гіперкапією (PaCO₂ 80–90 мм рт. ст. і вище). Спостерігається психоз із дезорієнтацією в часі і місці або глибока загальмованість і втрата свідомості, дифузний "червоний ціаноз", різка пітливість, слинотеча. Дихання стає поверхневим, рідким, значно ослабленим, хрипи не вислуховуються. Нерідко спостерігається розлад серцевого ритму, наростає артеріальна гіпотонія.

Лікування. Інгаляція зволоженого (40–60 %) кисню за допомогою носового катетера до маски Вентурі до сатурації кисню не менше 90 %. Системні ГКС – преднізолон 120–180 мг/доб внутрішньовенно краплинно і 30–40 мг/доб всередину в три або чотири прийоми на добу впродовж 48 год, поки ПОШвид не досягне 70 % від належного показника, потім по 60 мг/доб внутрішньовенно краплинно і 20–30 мг/доб перорально в один або два прийоми впродовж 7–14 днів або до зникнення нічних симптомів бронхіальної астми, нормалізації фізичної активності, підвищення ПОШвид до 80 % від максимального для пацієнта показника, після чого можна відмінити препарат (якщо пацієнт не отримував до цього системні ГКС). Інгаляції сальбутамола (можливо у поєднанні з холінолітиком) по 2,5 мг через небулайзер або 400 мкг через спейсер кожну годину в разі відсутності вказівок на його передозування.

Показання для переводу хворого у відділення реанімації. Тяжке загострення бронхіальної астми (за відсутності ефекту від лікування впродовж 2–3 год), життєзагрозливе загострення бронхіальної астми з розвитком ознак зупинки дихання або втрати свідомості.

Терапія у відділенні реанімації: 1) киснетерапія; 2) сальбутамол інгаляційно (кожні 4–6 год); 3) ГКС перорально (якщо хворий може ковтати) і парентерально до 1 г на добу; 4) амінофілін 2 % внутрішньовенно 5–6 мг/кг 2–3 рази (доза знижується, якщо пацієнт до приймає препарати теофіліну), надалі доза зменшується до 0,6–1,0 мг/кг (максимальна добова доза 720 мг) чи но-шпа 2 % 4 мл на 200 мл фіз. розчину внутрішньовенно краплинно; 5) сода 4 % 200 мл внутрішньовенно краплинно; 6) гепарин 10 000 ОД на 400 мл фіз. розчину внутрішньовенно краплинно; 7) для посилення бронхіальної секреції призначають фізіологічний розчин, 5 % розчин глюкози, реосорбілакт протягом першої доби 3–4 л, реосорбілакт 200 мл 2 рази на день внутрішньовенно краплинно; 8) антибіотикотерапія: левофлоксацин 500 мг внутрішньовенно 1–2 рази на добу та цефтріаксон 1–2 г 2 рази на день на 200 мг фіз. розчину внутрішньовенно краплинно;

9) для розрідження мокротиння призначають калія йодид (3 % розчин всередину чи 10 % розчин внутрішньовенно – 5–10 мл); 10) при неефективності терапії показана респіраторна підтримка, переведення хворого на штучну вентиляцію легень, промивання (лаваж) бронхів із відсмоктуванням бронхіального слизу.

Показання до штучної вентиляції легень: обов'язкові – порушення свідомості, зупинка серця, фатальні аритмії; необов'язкові – наростання гіперкапнії і респіраторного ацидозу (рН менше 7,15), рефрактерна гіпоксемія, пригніблення дихання, збудження, виражене стомлення дихальної мускулатури.

Виписка зі стаціонару. Хворому слід призначити препарати, рекомендовані додому, принаймні за 12 год (бажано за 24 год) до відходу пацієнта зі стаціонару. Після виписки пацієнт повинен знаходитися під наглядом дільничного терапевта впродовж 4–6 тиж.

Завдання для заключного контролю знань

1. Астматичний статус – це:

A. Важкий затяжний напад ядухи.

B. Напад бронхіальної астми, який не вдається зняти протягом 12 год.

C. Напад бронхіальної астми, який не вдається зняти медикаментами протягом доби.

2. При якій інфекції підвищується гіперреактивність бронхів?

A. Бактеріальній.

B. Вірусній.

C. Протозойній.

D. Реактивність бронхів при інфекції не змінюється.

3. Зазначте фармакологічну дію кромоглікату натрію:

A. Має бронхолітичний ефект.

B. Відноситься до муколітичних засобів.

C. Перешкоджає дегрануляції опасистих клітин.

D. Є імуномодулятором.

4. Які із зазначених показників використовують для моніторингу та оцінки ступеня важкості бронхіальної астми?

A. ОФВ1 – максимальний об'єм повітря, який видихається за першу секунду після повного вдиху.

B. МПВ – показник максимального потоку, який формується за час форсованого видиху.

C. ЖЄЛ – життєва ємність легень.

D. ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень.

5. Хвора скаржиться на інтенсивне свербіння шкіри обох рук, мономорфний висип, пухирці. З анамнезу захворювання відомо, що вона використала новий крем для рук. Ваш діагноз:

- A. Контактний дерматит.
- B. Короста.
- C. Епідермофітія.
- D. Атопічний дерматит.

Вірні відповіді на питання: 1. B, C; 2. A, B; 3. C; 4. A, B; 5. A.

Ситуаційна задача

Хвора 28 років скаржиться на приступи ядухи з затрудненням видиху, що виникають переважно у приміщенні (вдома) протягом 1 року, 1–2 рази на тиждень, провокуються при прибиранні квартири, припиняються після інгаляції сальбутамолу. При аускультатії легень відмічаються поодинокі свистячі хрипи у нижніх ділянках. Дайте інтерпретацію методів дослідження. Поставте діагноз. Призначте лікування.

Аналіз харкотиння: кількість 5 мл, прозоре, склоподібне, без сторонніх домішок, лейкоцити – 30–40 у п/з, еозинофіли – 8–10 у п/з, еритроцити – 1–2 у п/з, епітел. клітини – 1–2 у п/з, спіралі Куршмана – 2–3 у п/з, кристали Шарко-Лейдена – 4–6 у п/з.

Заключення спірометрії: різке порушення бронхіальної прохідності, життєва ємкість легенів у межах норми.

Проба на оборотність бронхіальної обструкції. Після інгаляції 200 мкг сальбутамолу спостерігається відновлення бронхіальної прохідності, підвищення ОФВ1 на 32 %.

Висновок шкіряних скарифікаційних тестів: сенсibilізація до побутових алергенів (домашній пил та перо подушки).

Діагноз: бронхіальна астма, II ступінь, легкий, персистуючий перебіг, контрольована; сенсibilізація до побутових алергенів (домашній пил та перо подушки).

Лікування. Рекомендується проведення специфічної імунотерапії з алергенами домашнього пилу та пера подушки.

Технологічна карта проведення практичного заняття

| № пор. | Етапи | Час, хв | Засоби | Обладнання | Місце проведення |
|--------|--|--------------|---------------------------|---|-------------------|
| 1 | Підготовчий | 5 | Пед. журнал | | Навчальна кімната |
| 2 | Перевірка і корекція початкового рівня знань-умінь: – тестовий контроль, – усне опитування | 10 15 | Завдання-тести; | Персональний комп'ютер | Навчальна кімната |
| 3 | Самостійна курація хворих | 20 | Хворі | Дані лабораторного та інструментального дослідження | Палати |
| 4. | Аналіз проведеної курації | 10 | Хворі, Набір імунограм | | Палати |
| 5 | Робота в імунологічній лабораторії | 15 | Набір імунограм | | Лабораторія |
| 6 | Тестовий контроль кінцевого рівня знань | 10 | Тести | | Навчальна кімната |
| 5 | Підведення підсумків заняття | 5 | | | Навчальна кімната |
| | Всього | 2 навч. год. | | | |

Література

1. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія / [М.А. Андрейчин, В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський]. – Тернопіль : "Укрмедкнига", 2005. – 372 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник. – К. : "Поліграф плюс", 2010. – 552 с.
3. Клінічна імунологія та алергологія / за заг. ред. О.М. Біловола, П.Г. Кравчуна, В.Д. Бабаджана, Л.В. Кузнецової. – Х. : "Гриф", 2011. – 550 с.
4. Клінічна та лабораторна імунологія : нац. підручник / за заг. ред. Л.В. Кузнецової, В.М. Фролова, В.Д. Бабаджана. – К. : "Полиграф плюс", 2012. – 922 с.
5. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы : рук-во для врачей / [Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
6. Шушкевич Н.И. Учебное пособие по иммунологии / [Н.И. Шушкевич, И. М. Морозова, С.В. Соболева]. – Владимир : Изд-во Владим. гос. ун-та, 2006. – 100 с.

Навчальне видання

Модуль 1 . Клінічна імунологія та алергологія

**Тема 9. БРОНХІАЛЬНА АСТМА:
КЛІНІЧНІ, ІМУНОЛОГІЧНІ
ТА ЛІКУВАЛЬНІ АСПЕКТИ**

Методичні вказівки для студентів і лікарів-інтернів

Упорядники Кравчун Павло Григорович
 Бабаджан Володимир Данилович
 Шелест Олексій Миколайович
 Кожин Михайло Іванович
 Риндіна Наталія Геннадіївна
 Крапивко Світлана Олександрівна

Відповідальний за випуск Бабаджан В.Д.

Комп'ютерна верстка
і редагування Л.О. Сіласва
Коректор Рубцова Є.В.
Комп'ютерний набір Бабаджан В.Д.

План 2013. Поз. 38. Ризографія
Умов. друк. арк. 1,8. Тираж 150 прим. Зам. №13–3073.

пр. Леніна, 4, м. Харків, ХНМУ, 61022
Редакційно-видавничій відділ
izdatknmu@mail.ru, izdat@knmu.kharkov.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкту видавничої справи у Державний реєстр видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

Модуль 1 .
Клінічна імунологія та алергологія

Тема 9.
БРОНХІАЛЬНА АСТМА:
КЛІНІЧНІ, ІМУНОЛОГІЧНІ
ТА ЛІКУВАЛЬНІ АСПЕКТИ

Методичні вказівки