

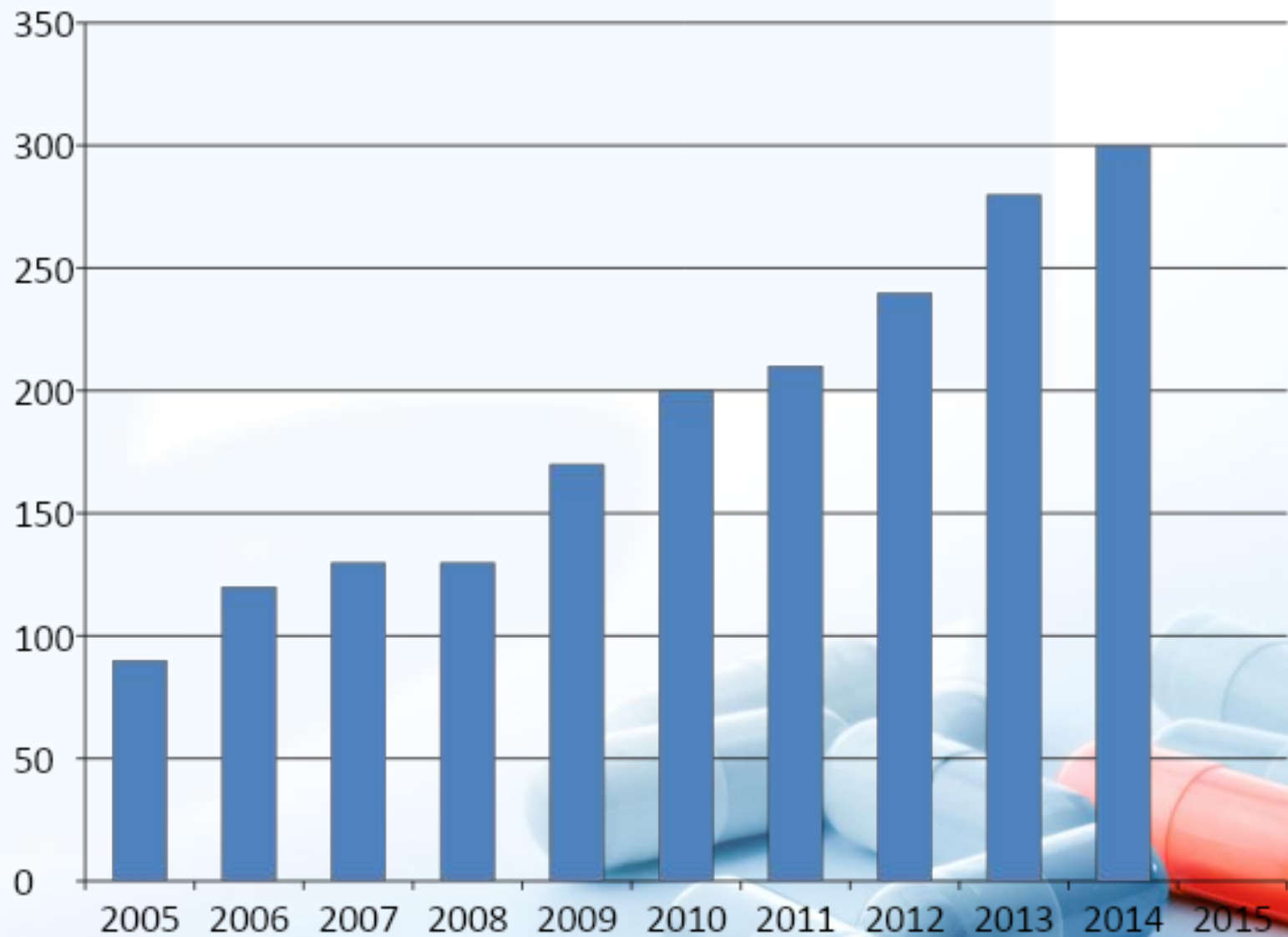
РНИМУ кафедра иммунологии и
аллергологии лечебного факультета

Доклад на тему:
«Атопическая бронхиальная
астма»

Выполнила: Телегина М.А. 1.3.04

б

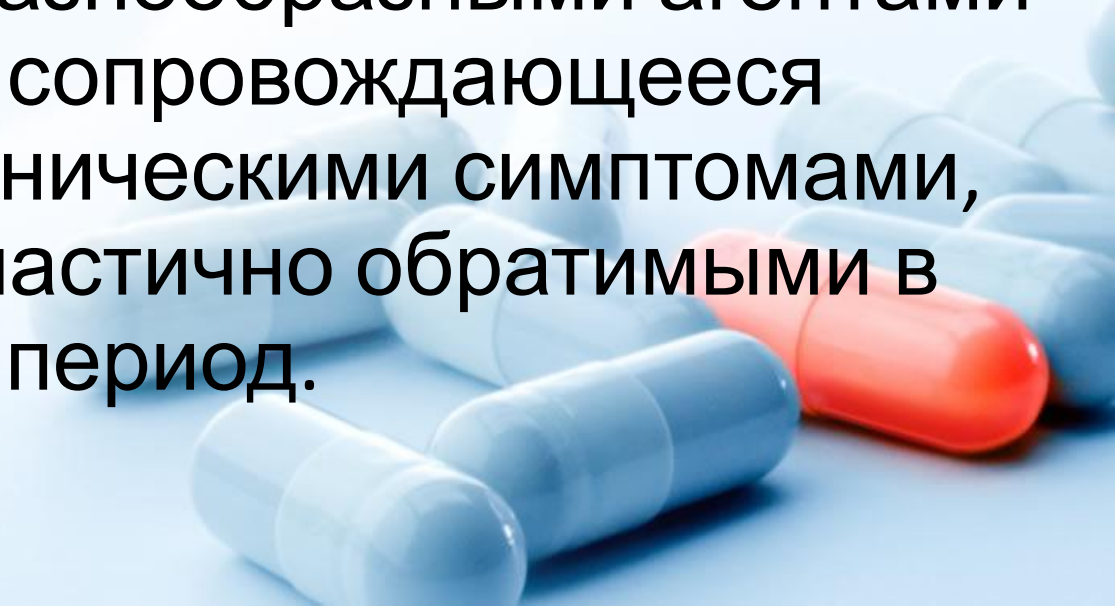
Куратор кружка: Игнатьева Г.А.





Определение группы экспертов ВОЗ (1970)

Бронхиальная астма – это заболевание, характеризующееся приступами одышки, вызываемыми разнообразными агентами или нагрузками, сопровождающееся различными клиническими симптомами, полностью или частично обратимыми в межприступный период.





Определение GINA (2002-2010)

Хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором участвует большое количество клеток. Воспаление обуславливает развитие гиперчувствительности дыхательных путей, что приводит к появлению хрипов, нарушенному дыханию, чувства сдавления грудной клетки, кашлю.



Современное определение GINA (2014)

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также вариабельного ограничения скорости воздушного потока на выдохе.

Факторы риска для БА

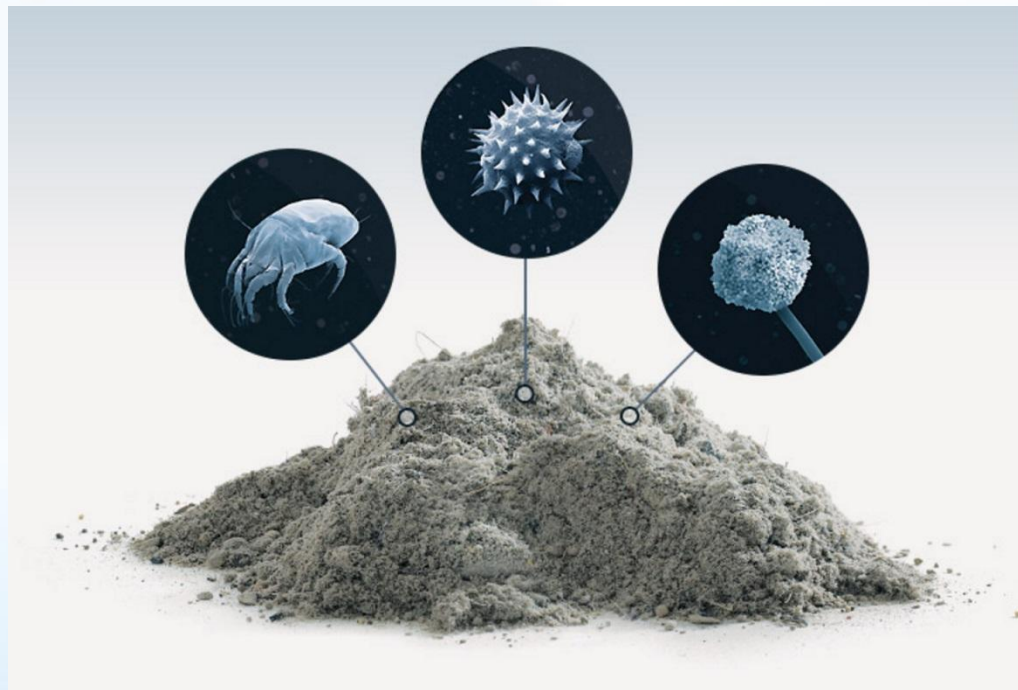
Внутренние

1. Генетическая предрасположенность
2. Пол
3. Ожирение

Внешние

1. Аллергены
2. Профессиональные факторы
3. Поллютанты
4. Диета
5. Инфекционные заболевания



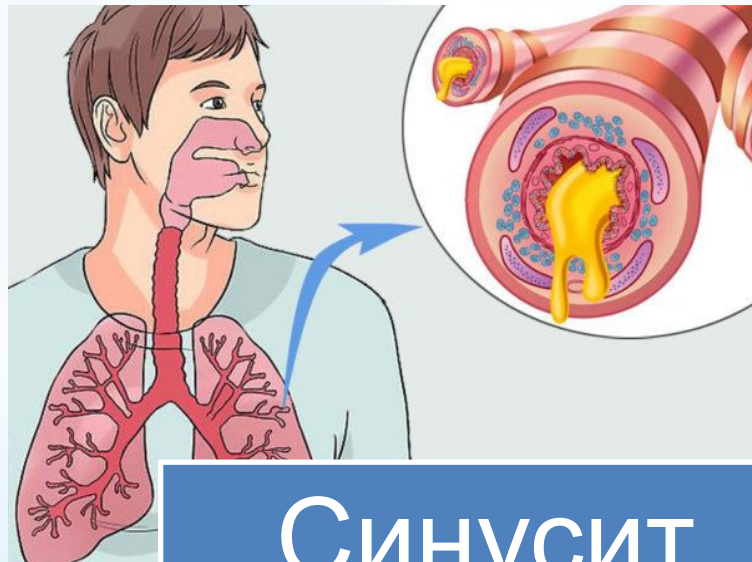




ОРВИ



Бронхит



Синусит



Ингаляционные аллергены

Пыльца



Грибковые
аллергены



как в помещении, так и вне его

Домашняя
пыль



Мебельные
материалы



Перхоть
животных



Клещ домашней пыли



Перо
подушки



Тараканы



Лекарства

Аспирин



Бета-блокаторы
(включая глазные капли)

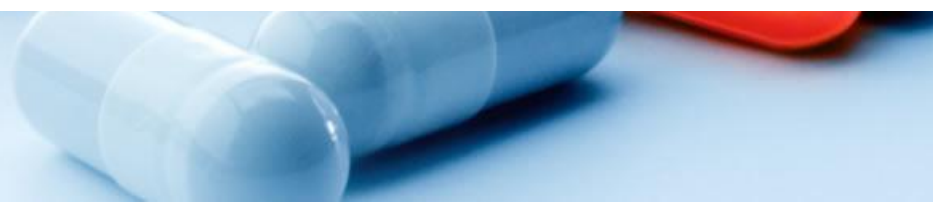
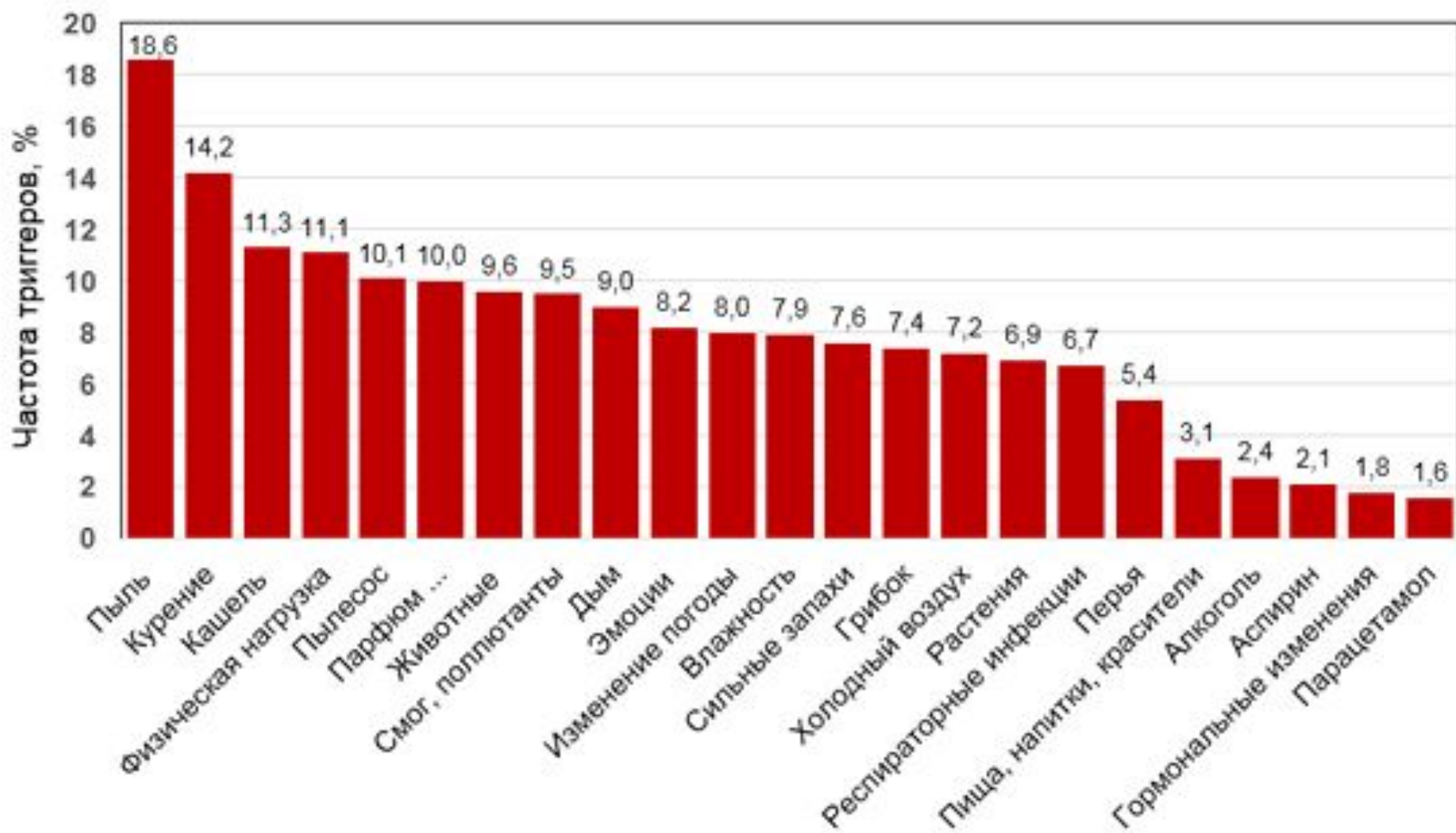
Пищевые аллергены



Сульфиты
(пищевые добавки)

Физическая нагрузка





ФЕНОТИПЫ БА



Аллергическая БА:

-Атопическая (с Ig E – зависимые
реации)

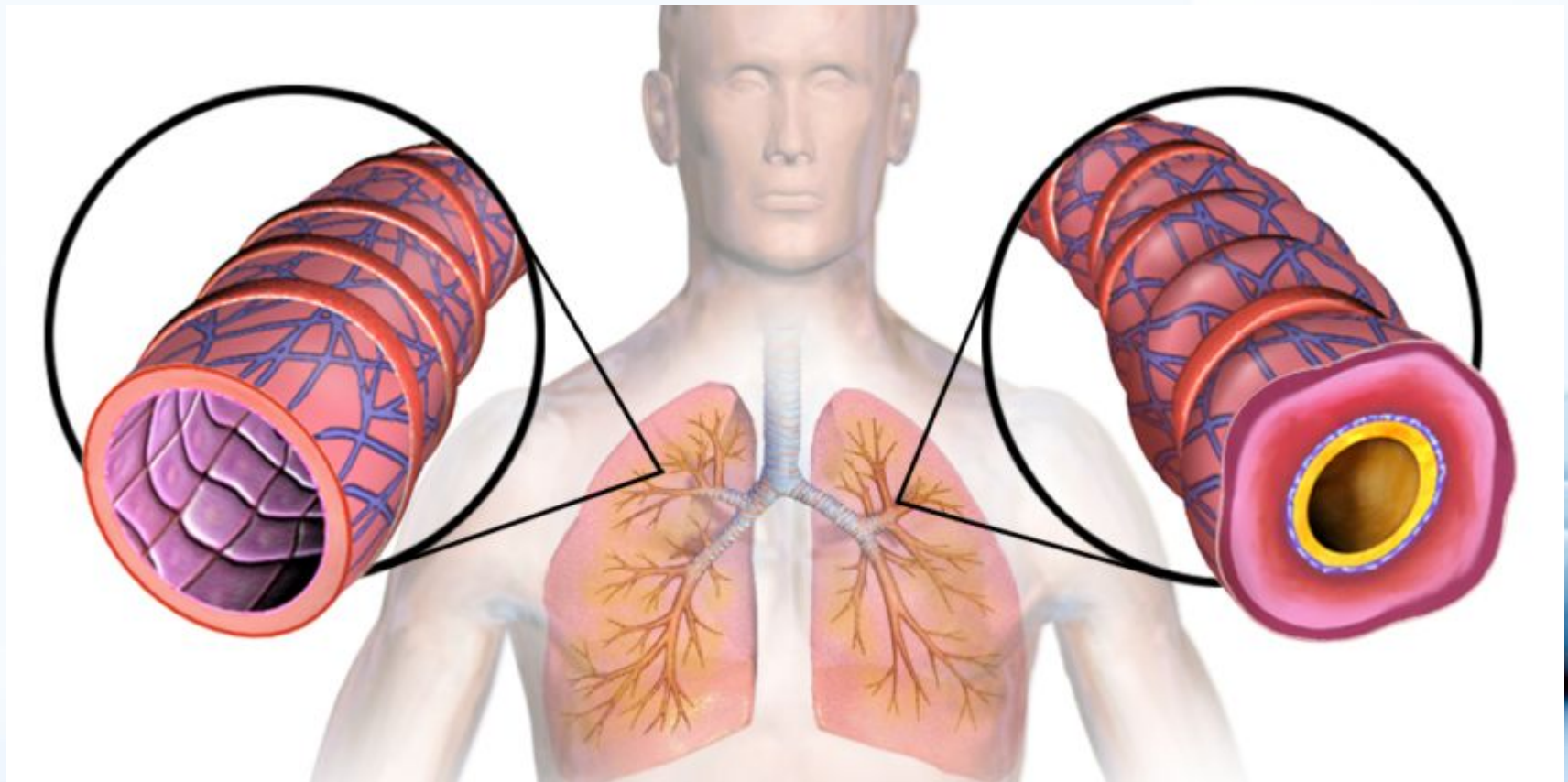
-Неатопическая (инфекционная)



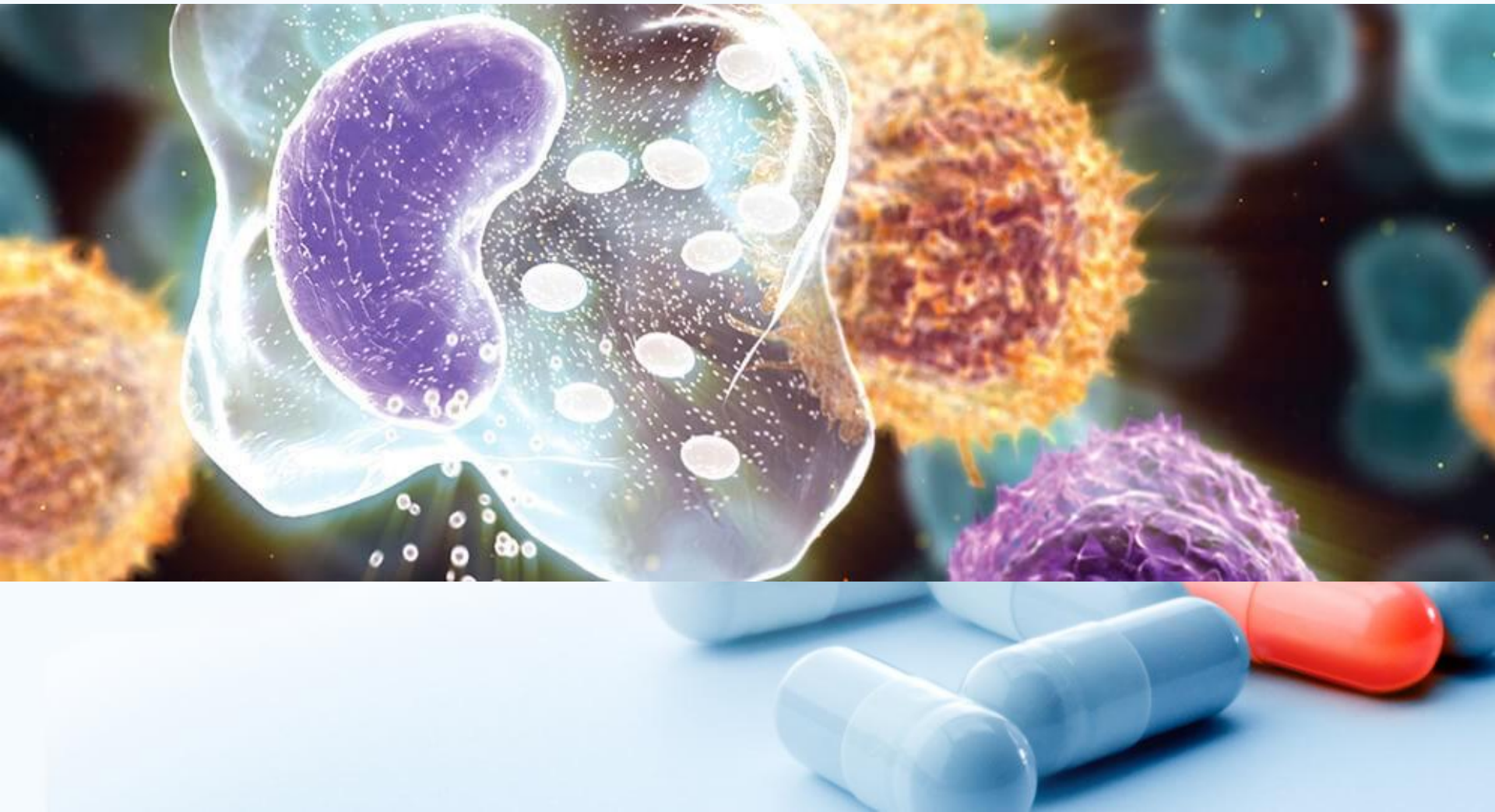
Неаллергическая БА:



Смешанная БА:

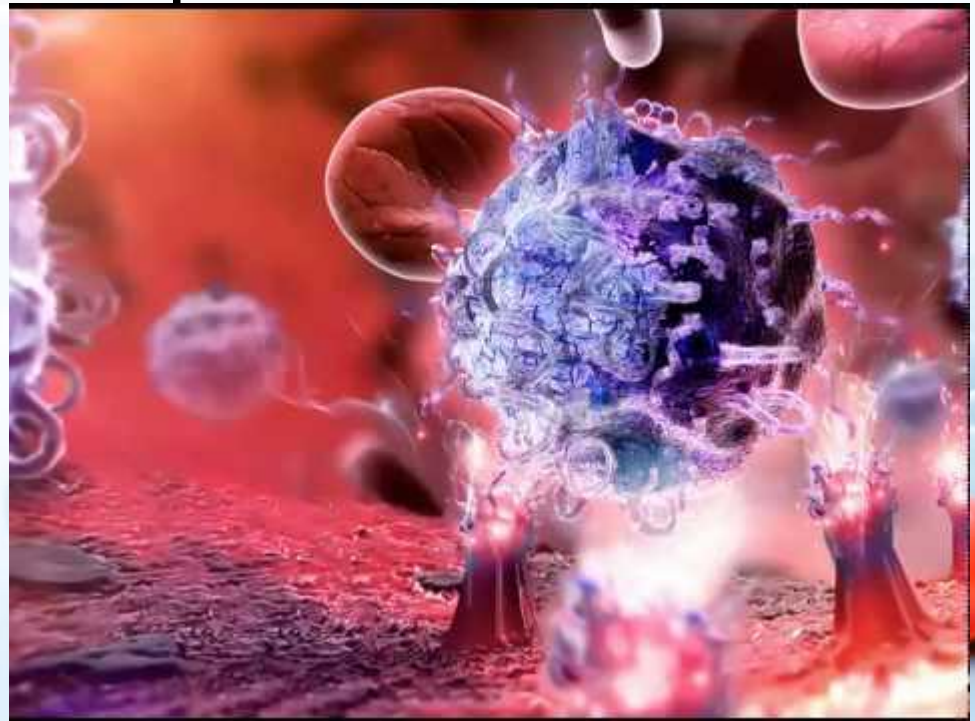


Иммунологические механизмы



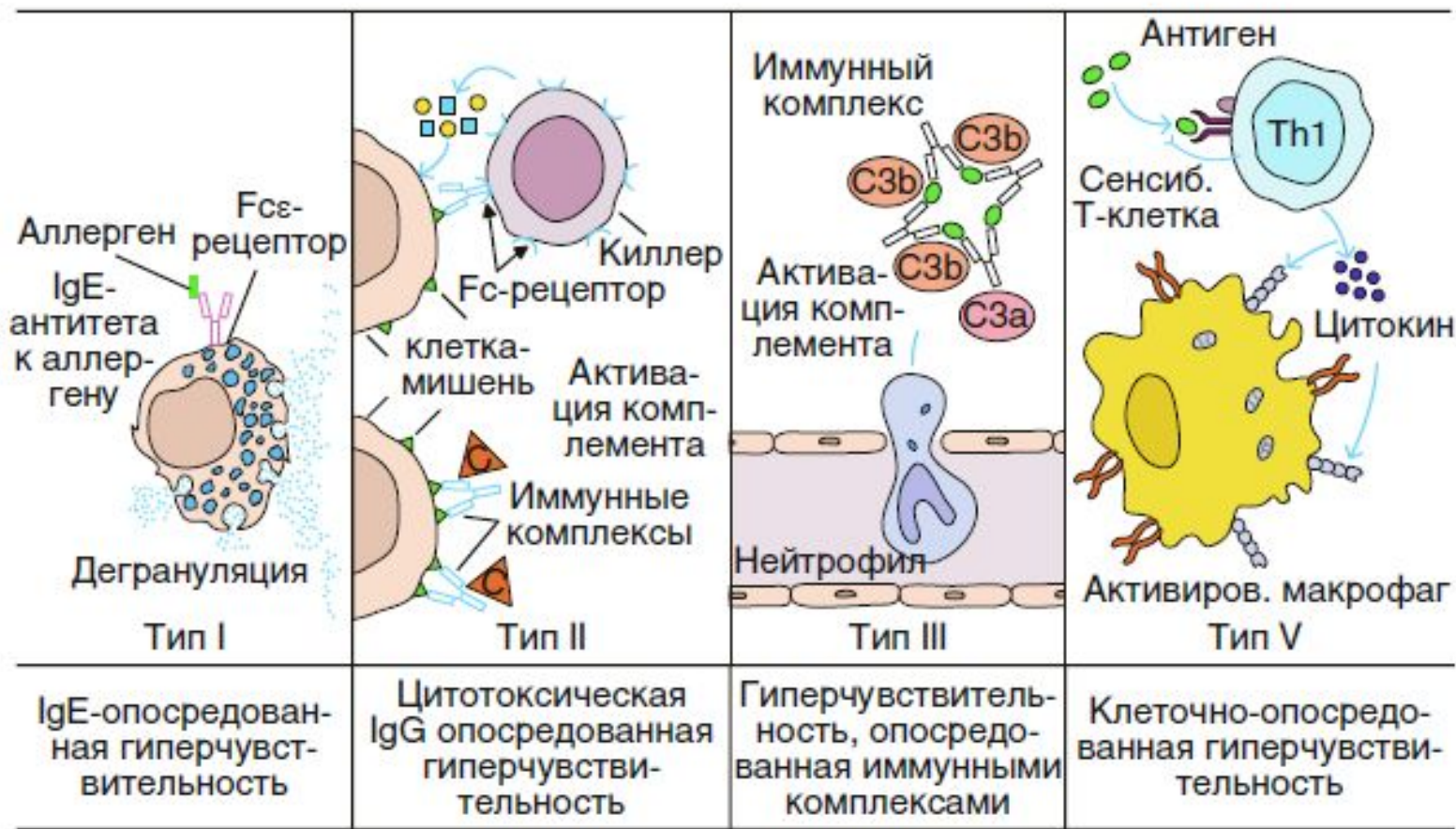
Гиперчувствительность = аллергия

Неадекватно сильное проявление иммунных процессов способное вызвать повреждение тканей организма



Показатель	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV
Название реакции	Анафилактическая (гиперчувствительность немедленного типа)	Цитотоксическая	Иммунокомплексная	Гиперчувствительность замедленного типа
Антиген	Растворимый, обычно экзогенный	Связан с поверхностью клетки	Внеклеточный, растворимый	Растворимый, презентируется антигенпрезентирующими клетками
Распознающая структура	IgE-антитела	Антитела субтипов IgG1, IgG3	Обычно — IgG-антитела	TCR
Эффекторный механизм	Выброс активных молекул тучными клетками	Комплемент-зависимый цитолиз	Реакция на отложение иммунных комплексов	Клеточноопосредованная реакция (эффекторы — макрофаги)
Срок развития реакции	Ранняя фаза — 5–30 мин, поздняя фаза — от 2 ч до 2 сут	2–5 ч	3–8 ч	24–48 ч
Примеры	Атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз, атопический дерматит, анафилактический шок, крапивница и др.	Гемолитическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, некоторые формы миокардитов	Иммунокомплексный гломерулонефрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит	Контактный дерматит, некоторые формы лекарственной аллергии, реакции на туберкулин, ревматоидный артрит, гранулемы при шистосоматозе





Аллергические
процессы

```
graph TD; A[Аллергические процессы] --> B[Сенсибилизация]; A --> C[Проявление аллергической реакции]; C --> D[Иммунологическая фаза]; C --> E[Патохимическая фаза]; C --> F[Патофизиологическая фаза];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a box labeled 'Аллергические процессы'. A line from this box branches into two boxes: 'Сенсибилизация' (underlined) on the left and 'Проявление аллергической реакции' (underlined) on the right. From the 'Проявление...' box, a line branches into three boxes: 'Иммунологическая фаза', 'Патохимическая фаза', and 'Патофизиологическая фаза'. All boxes are light blue with a darker blue border and rounded corners.

Сенсибилизация

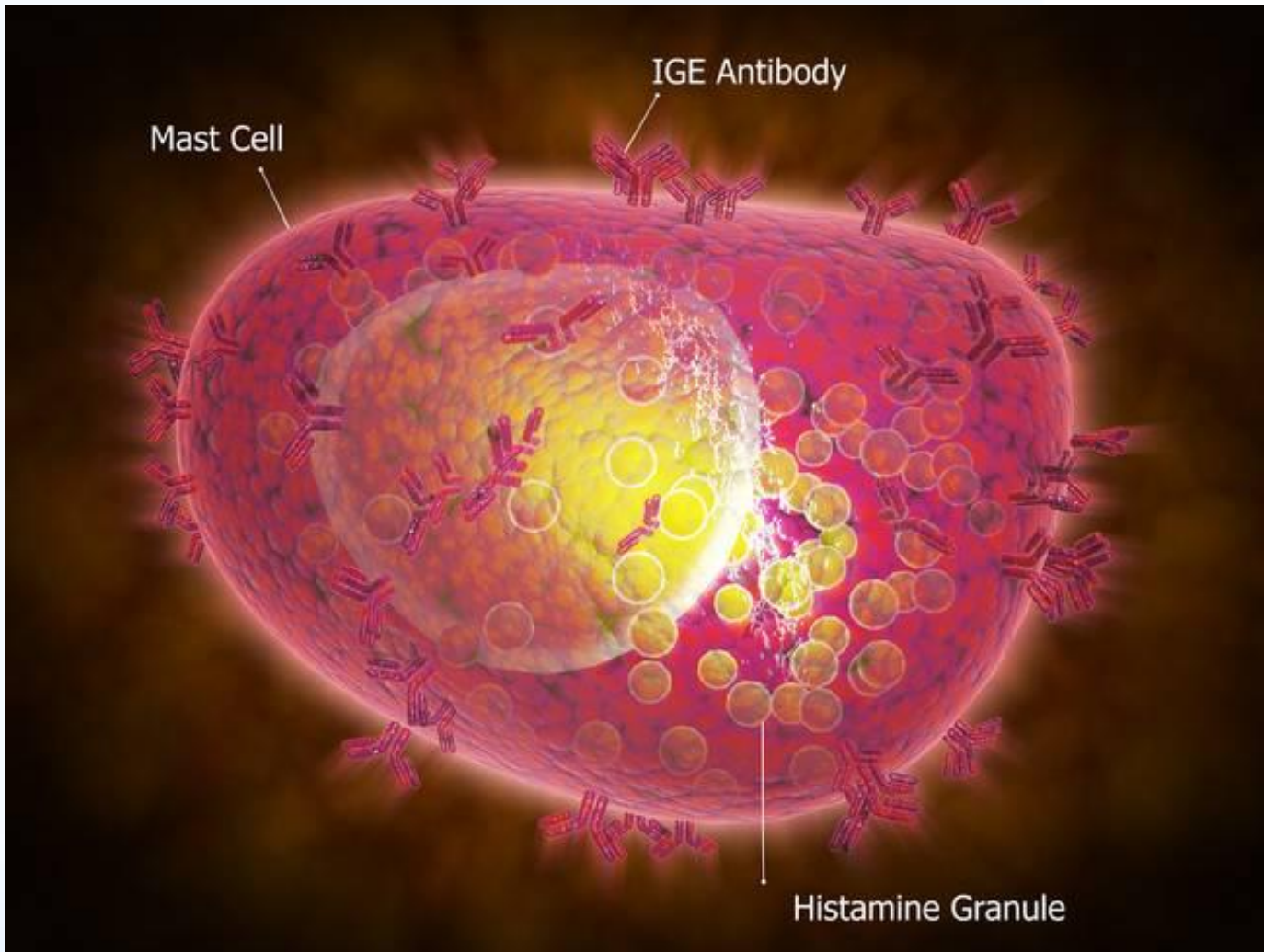
Проявление
аллергической
реакции

Иммунологическая
фаза

Патохимическая
фаза

Патофизиологическая
фаза

I. Сенсibiliзация

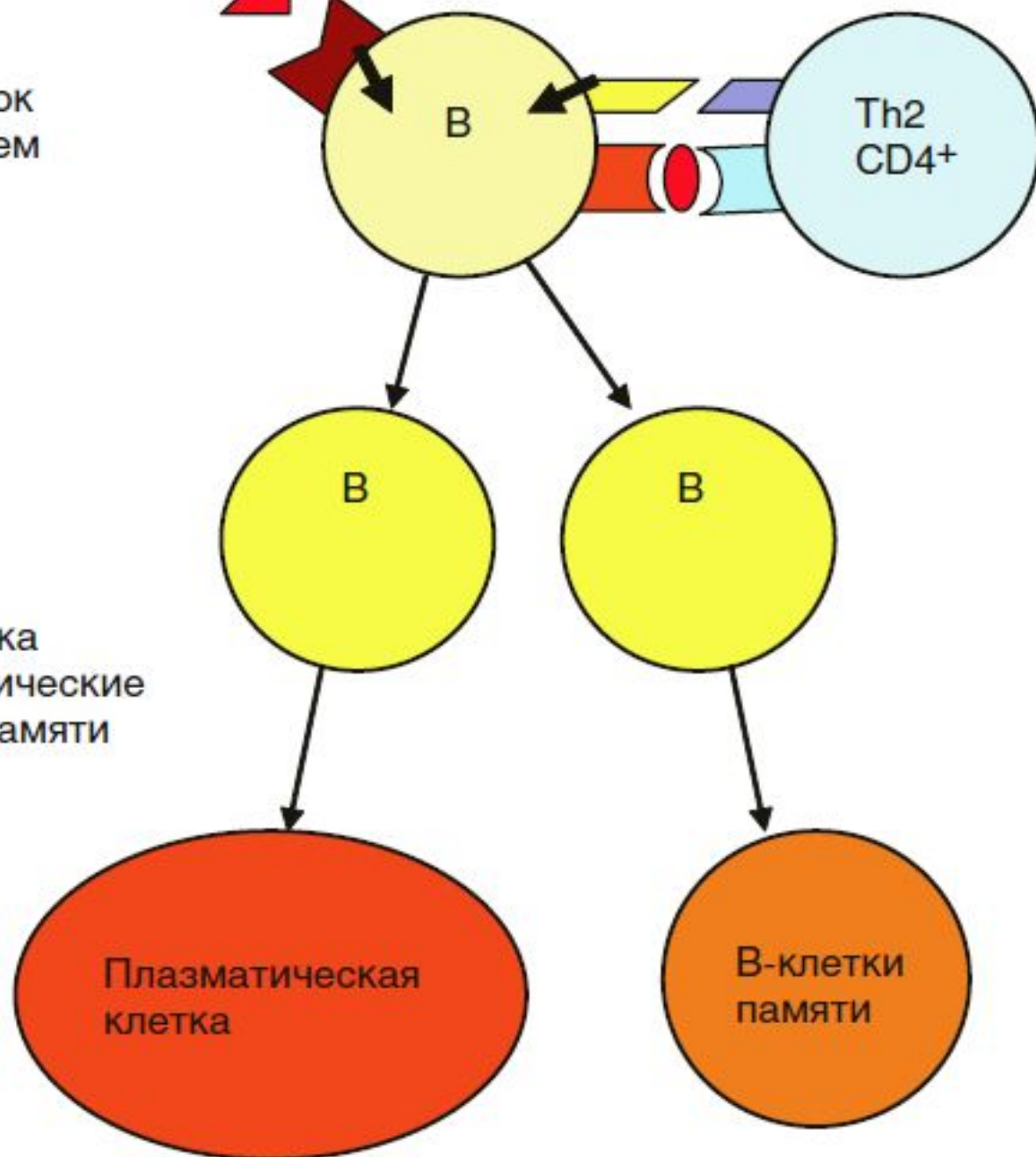


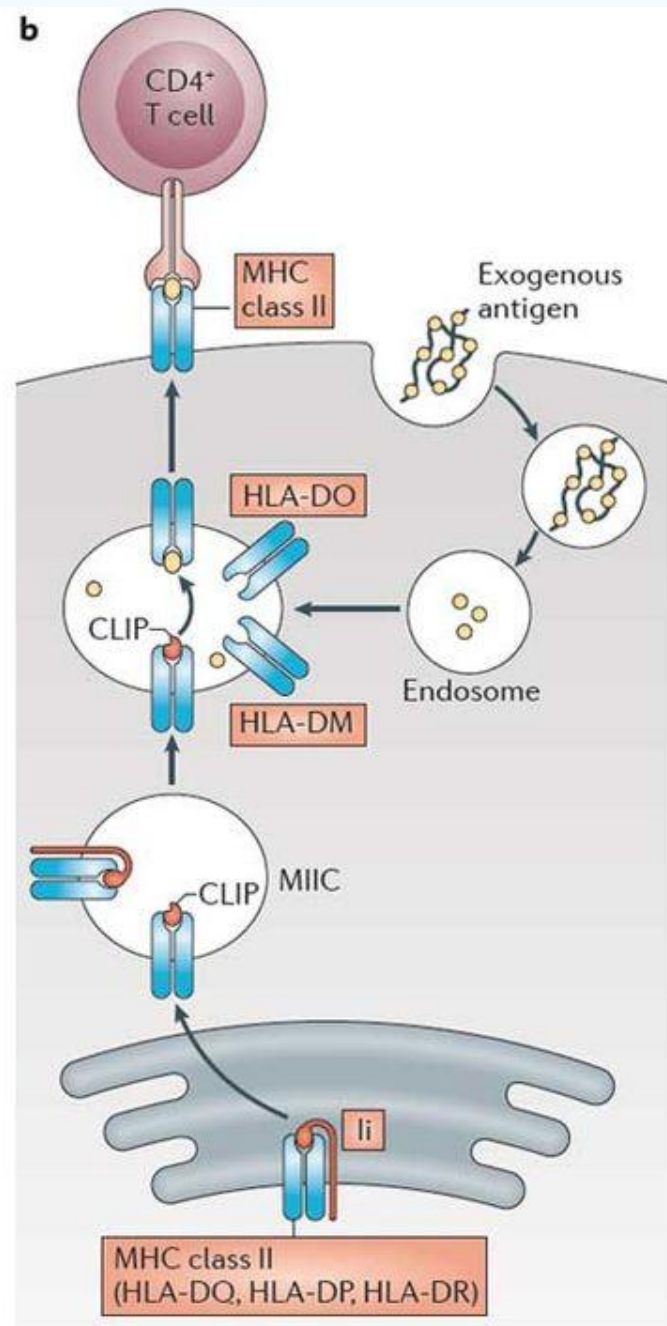
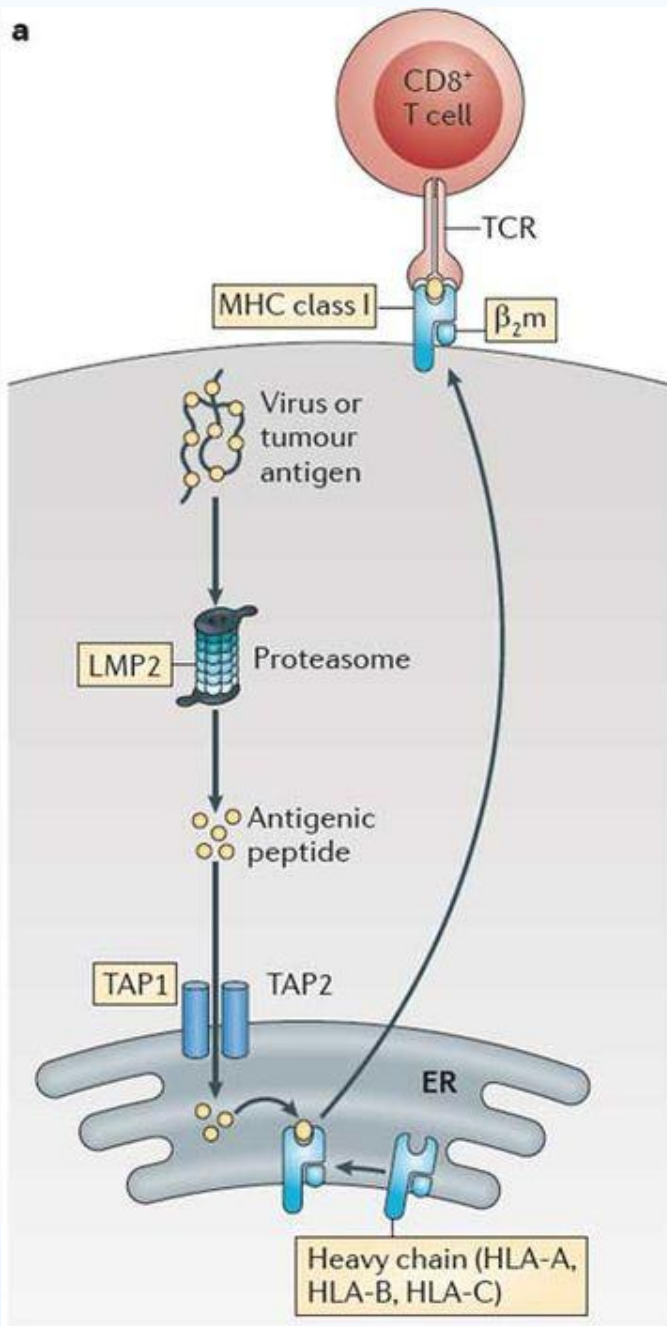
Антиген

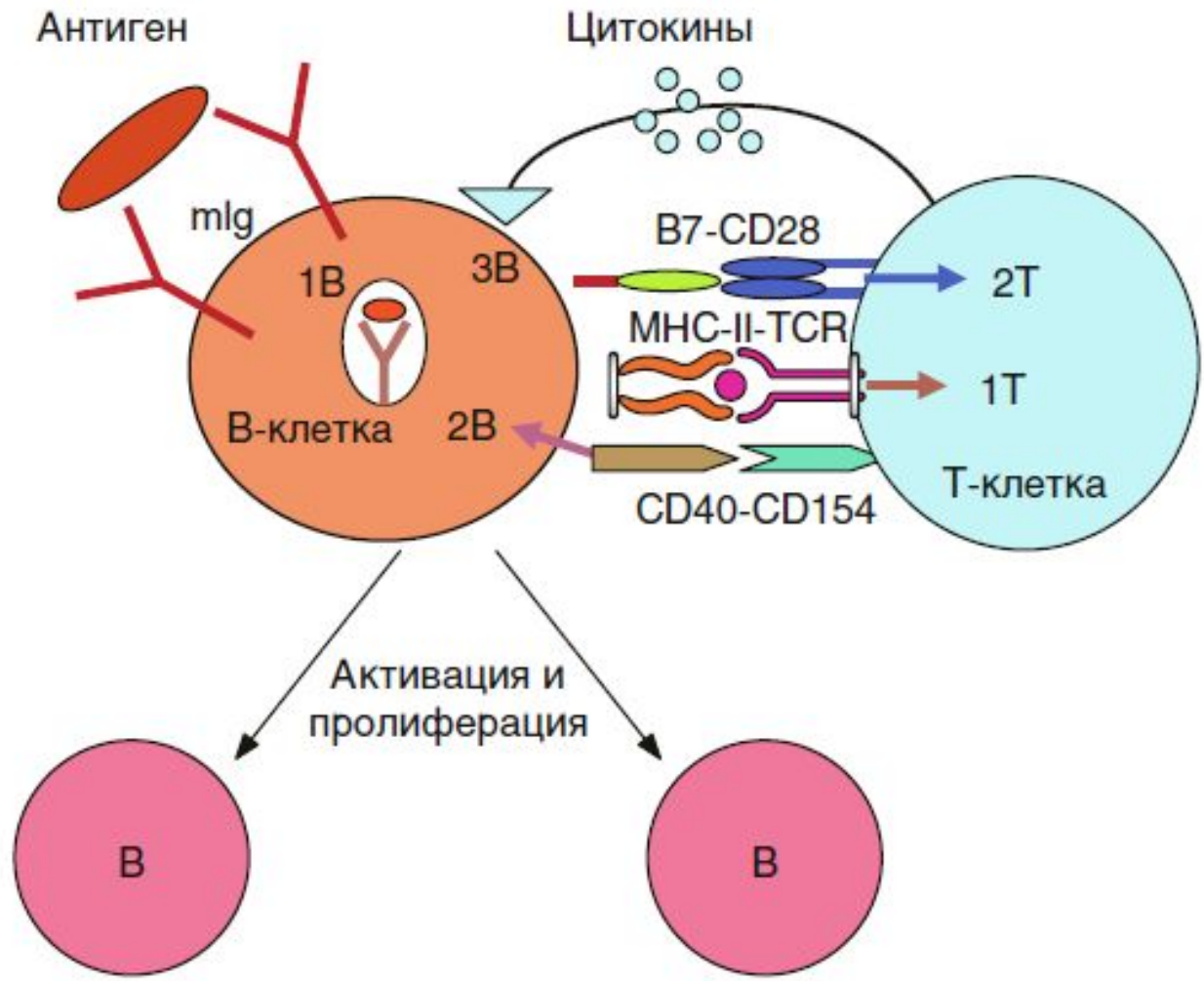
I. Активация В-клеток антигеном с участием Т-хелперов

II. Пролиферация В-клеток.
Экспансия клона

III. Дифференцировка В-клеток в плазматические клетки и В-клетки памяти







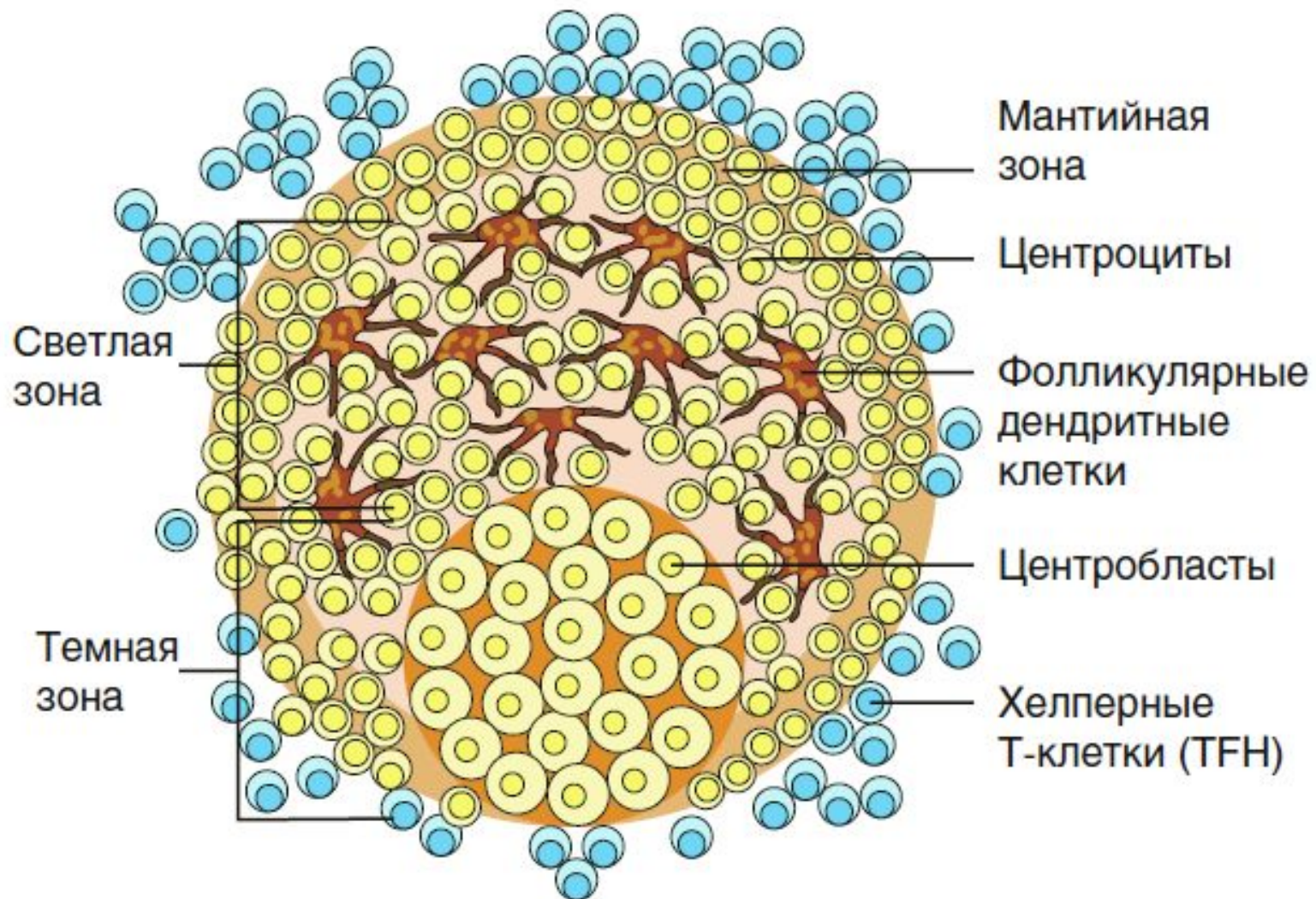
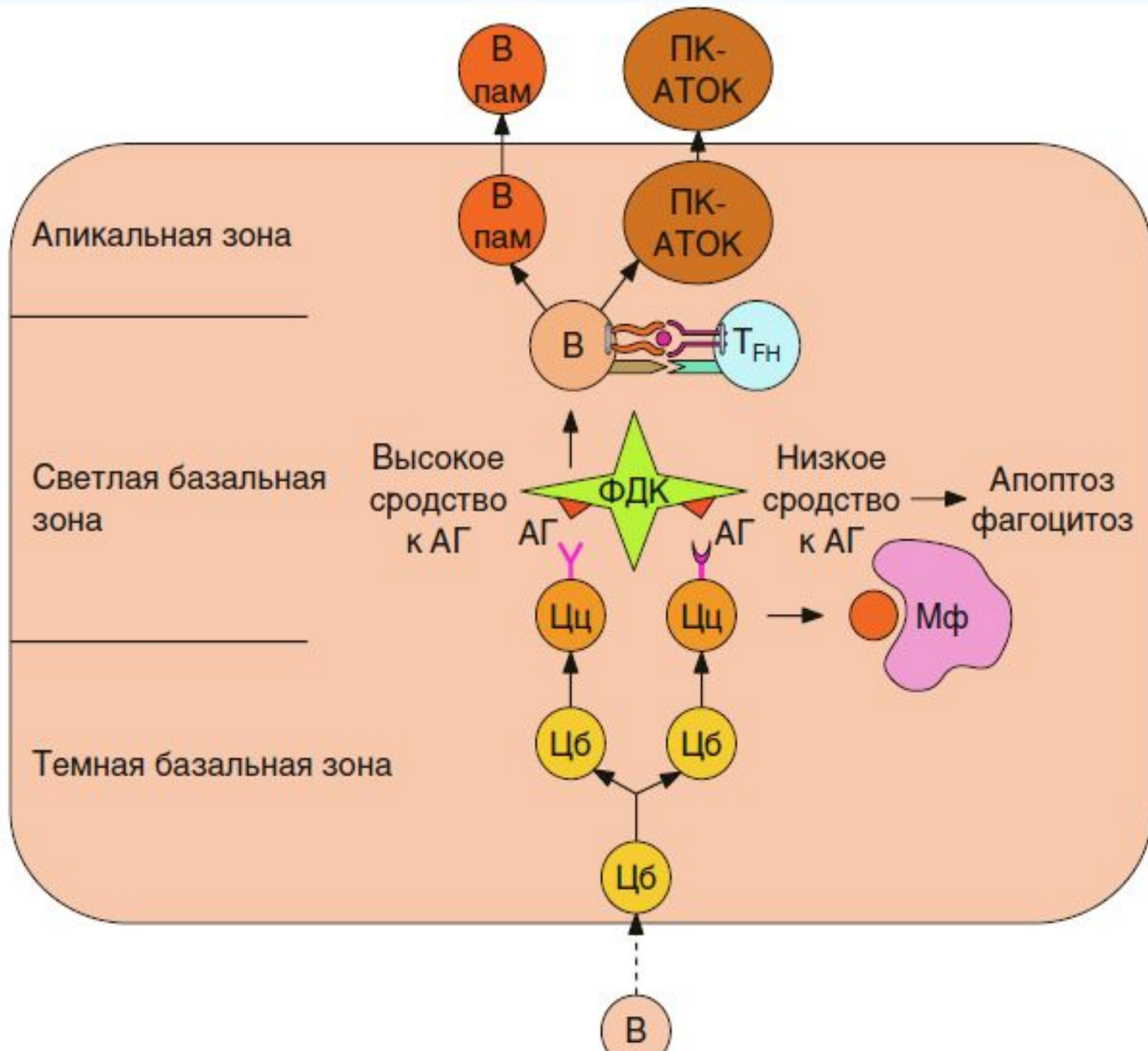


Рис. 3.118. Схема строения вторичного фолликула



В-лимфоциты

Плазматические клетки

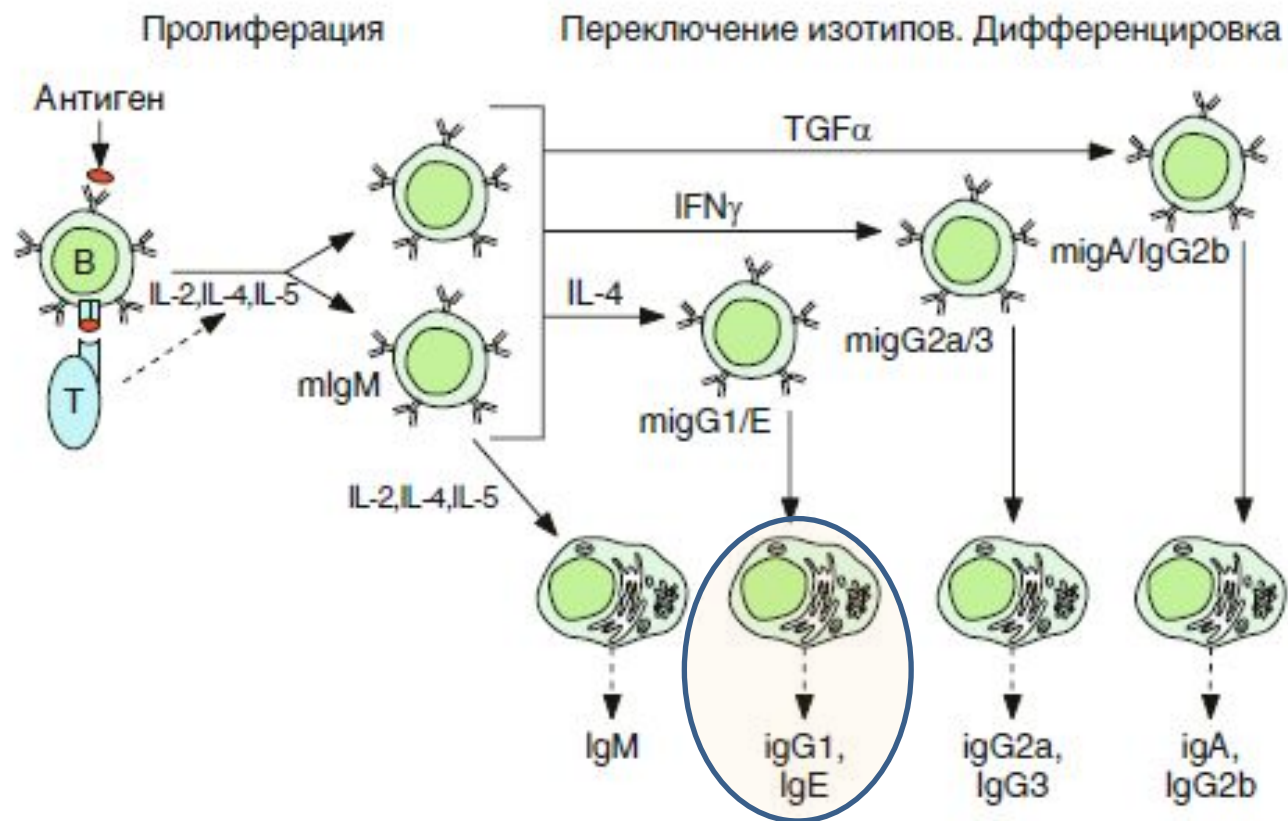


Рис. 3.120. Дифференцировка антителообразующих (плазматических) клеток. Проиллюстрировано переключение изотипов, реализуемое на уровне рецепторов В-клеток при участии цитокинов. Результат — секреция антител различных изотипов

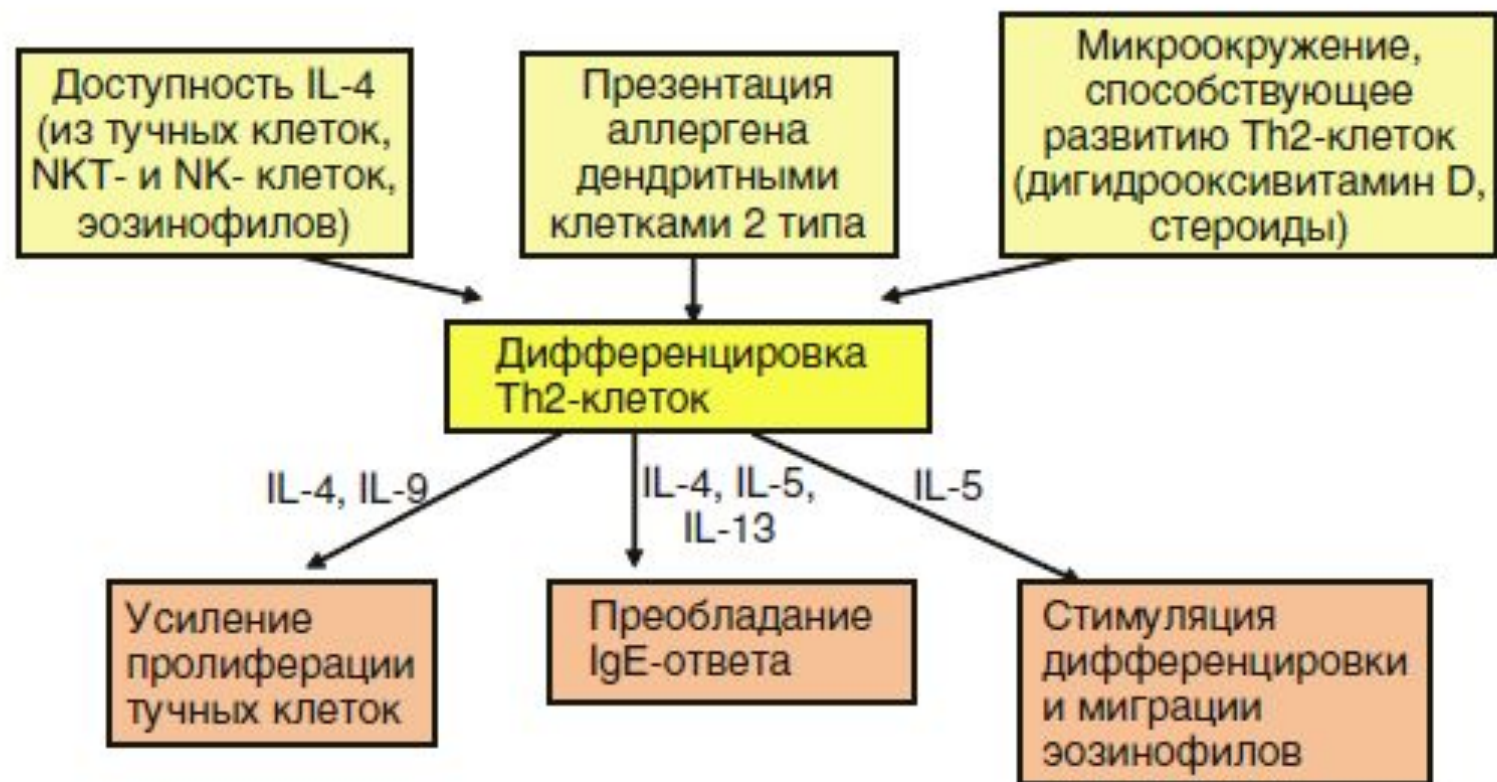



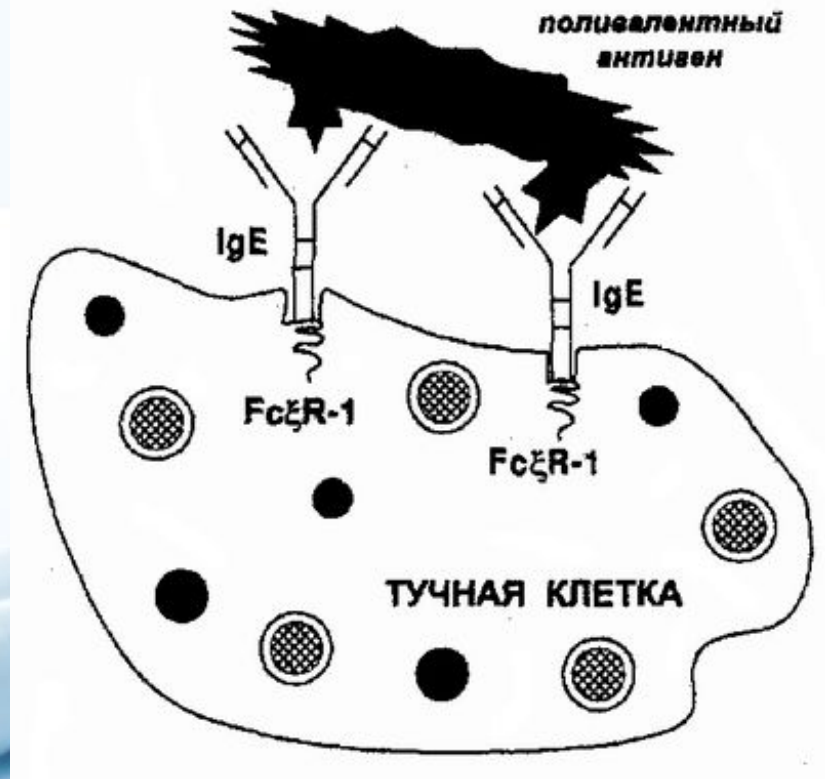
Рис. 4.26. Th2-контроль развития аллергии немедленного типа. Условия, благоприятствующие Th2-ответу, его продукты (цитокины) и проявления

II. Проявление аллергической реакции

- 1. Иммунологическая** (фаза иммунных реакций);
 - 2. Патохимическая** (фаза биохимических реакций);
 - 3. Патофизиологическая** (фаза патологических реакций, определяющих внешние проявления аллергии).
- 

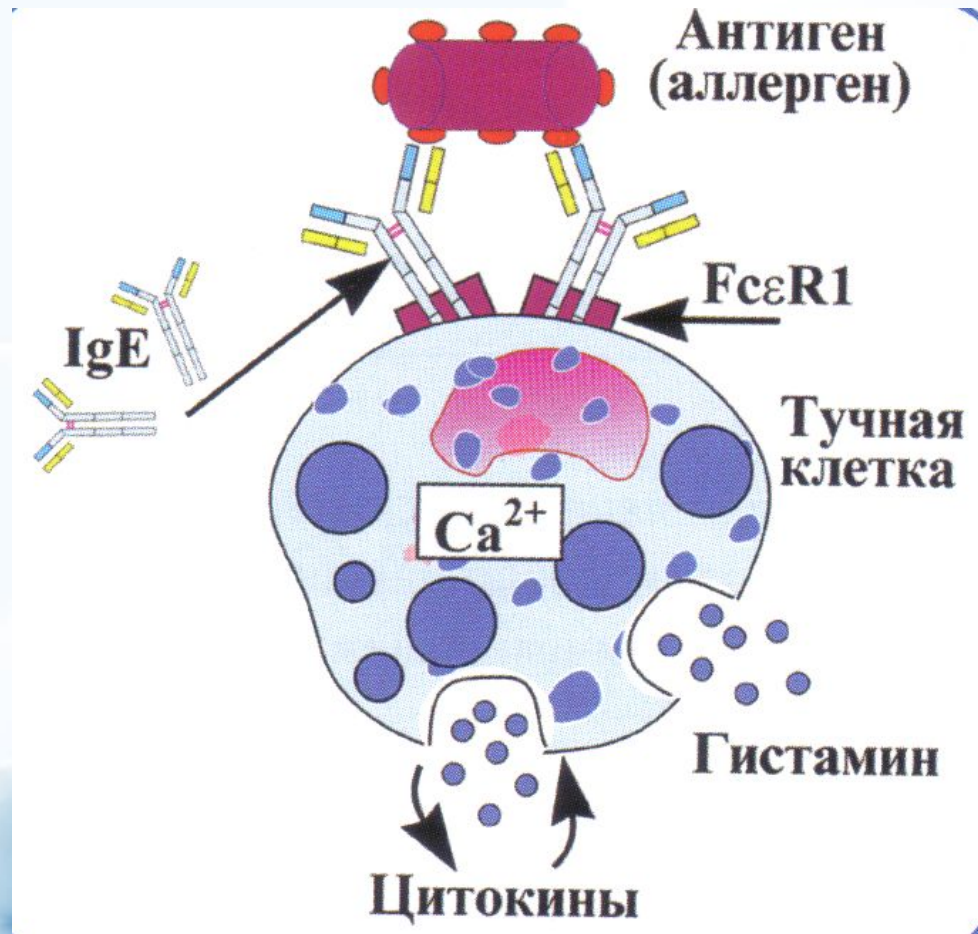
Иммунологическая фаза

Аллерген взаимодействует с рецепторами **FcεR1** на поверхности тучных клеток, при этом происходит перекрестное сшивание комплексов антитело–рецептор и запуск активирующего сигнала в тучную клетку.



Патохимическая фаза

Дегрануляция тучных клеток, сопровождающаяся выбросом гистамина и других активных веществ, содержащихся в гранулах, с последующим синтезом эйкозаноидов



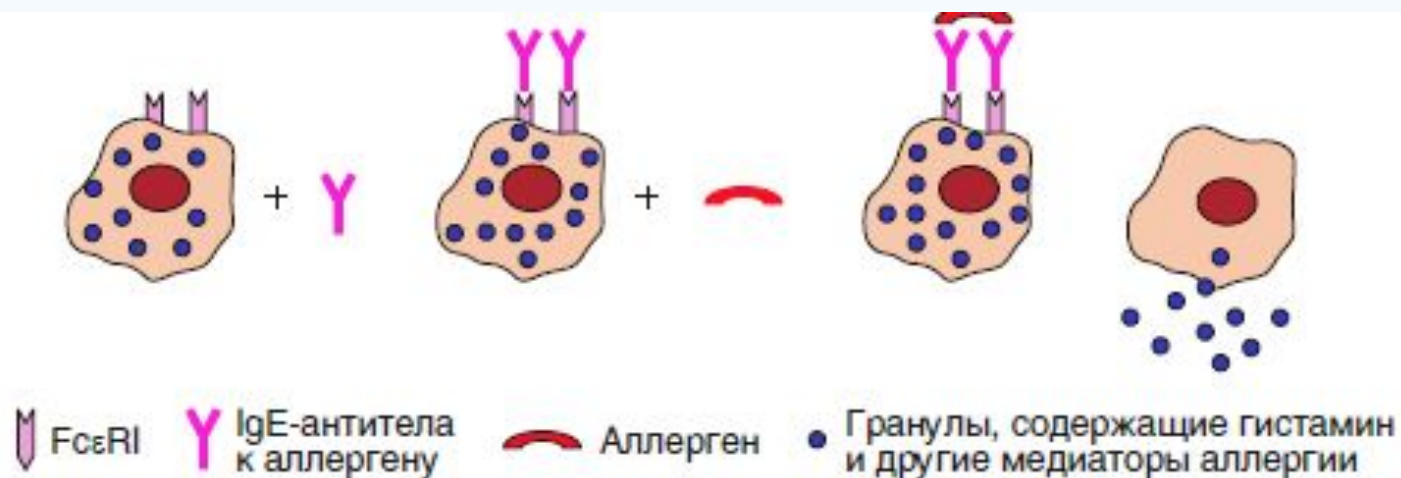


Рис. 4.28. Центральная роль тучных клеток в механизмах немедленной реакции гиперчувствительности. На рисунке представлена роль в развитии аллергии тучных клеток, IgE-антител и аллергена

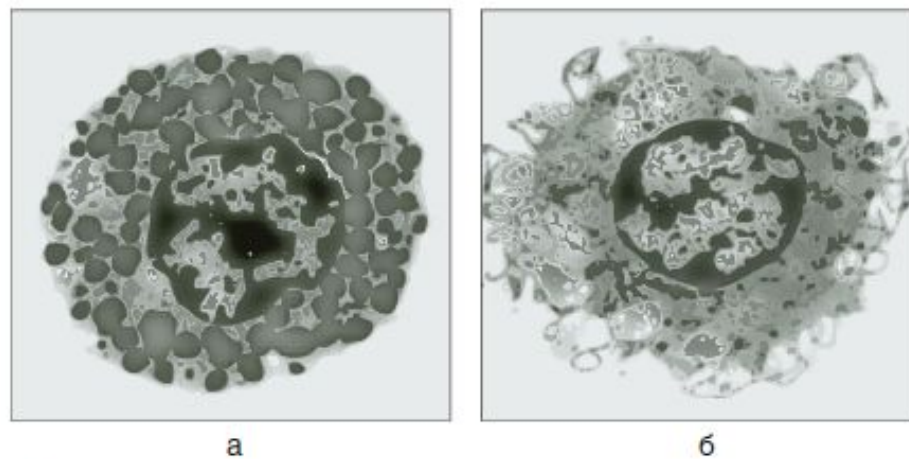


Рис. 4.30. Тучные клетки: а — покоящаяся; б — подвергшаяся дегрануляции. Микрофотографии

Таблица 4.10. Характеристика факторов, содержащиеся в гранулах тучных клеток (первичных медиаторов аллергии)

Фактор	Химическая природа	Эффекты
Гистамин	Амин, метаболит гистидина	Расширение и повышение проницаемости сосудов, спазм гладкой мускулатуры, усиление секреции слизи, раздражение нервных окончаний (зуд)
Гепарин	Пептидогликан	Расширение и повышение проницаемости сосудов, спазм гладкой мускулатуры
Серотонин	Амин, метаболит триптофана	Расширение и повышение проницаемости сосудов, спазм гладкой мускулатуры
Химаза, триптаза	Белки	Протеолиз, усиление секреции слизи, ремоделирование эпителия
Хемотаксический фактор эозинофилов	Белок	Хемотаксис эозинофилов
Хемотаксический фактор нейтрофилов	Белок	Хемотаксис нейтрофилов

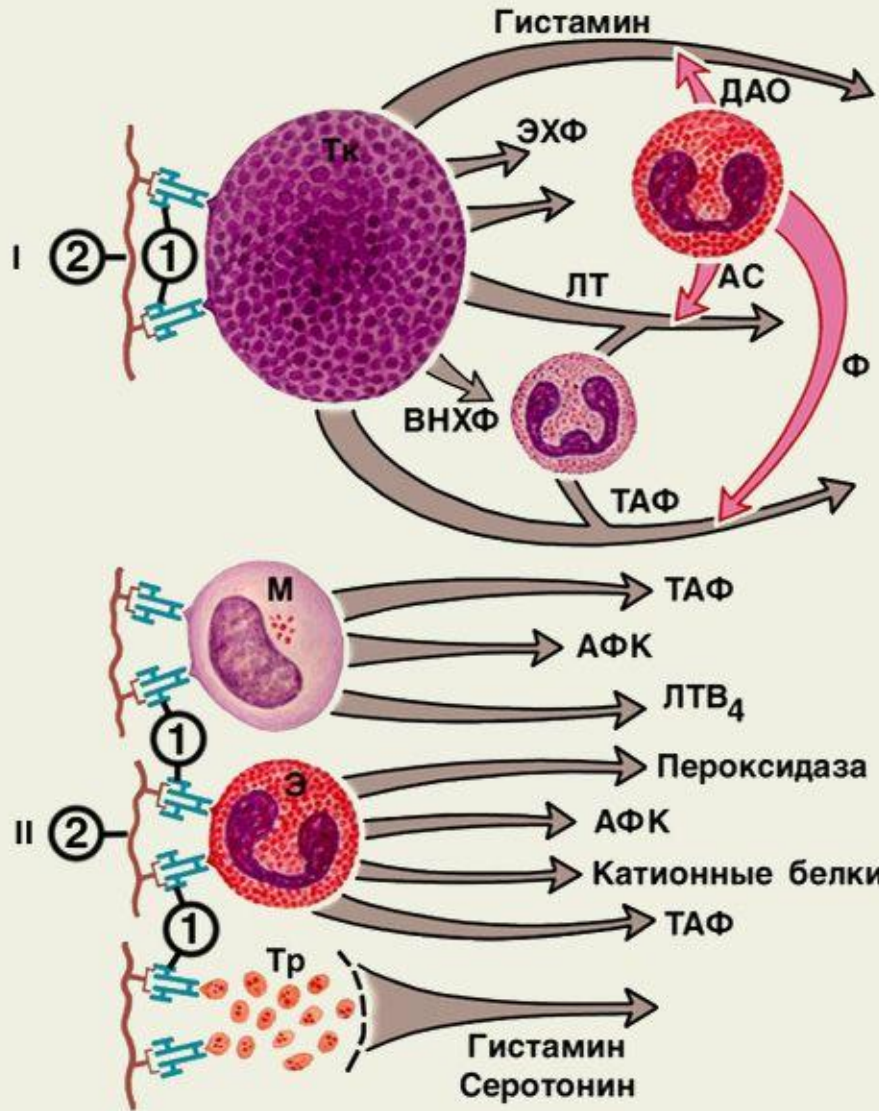


	ТРАХЕЯ (Т) и ГЛАВНЫЕ БРОНХИ (ГБ)	КРУПНЫЕ БРОНХИ (КБ)	СРЕДНИЕ БРОНХИ (СБ)	МЕЛКИЕ БРОНХИ (МБ)	ТЕРМИНАЛЬ- НЫЕ БРОНХИ- ОЛЫ (ТБ)
МЕРЦАТЕЛЬНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ	Многорядный			Двухрядный	Однорядный
СОСТАВ ЭПИТЕЛИЯ	а) Основные клетки: реснитчатые, бокаловидные, вставочные (короткие и длинные). б) Минорные клетки: эндокриноциты, клетки Лангерганса и, возможно, М-клетки			Добавляются также щеточные (каемчатые) клетки	Клетки: щеточные, секреторные (Клара) реснитчатые, базальные
СОБСТВЕННАЯ ПЛАСТИНКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ	Рыхлая волокнистая соединительная ткань, богатая продольно идущими <i>эластическими волокнами</i> (которые обеспечивают растяжение трахеи и бронхов). В ней содержатся: лимфатические фолликулы, сосудистые сплетения и нервные окончания				
МЫШЕЧНАЯ ПЛАСТИНКА	Отдельные пучки миоцитов	Тонкая сплошная мышечная пластинка	Доля мышечной пластинки возрастает	Относительная доля пластинки — максимальна	Отдельные пучки миоцитов
ПОДСЛИЗИСТАЯ ОСНОВА	Находится <i>перед</i> хрящами		Находится <i>между</i> хрящами	Подслизистой основы и желез нет	
	Содержатся слизисто-белковые железы				
ФИБРОЗНО- ХРЯЩЕВАЯ ОБОЛОЧКА	Кольца* из гиалинового хряща и связки между ними	Крупные пластинки гиалинового хряща	Небольшие островки эластического хряща	Хрящей и всей этой оболочки нет	
АДВЕНТИЦИАЛЬ- НАЯ ОБОЛОЧКА	Имеется			Выражена слабо	
ВНУТРЕННЯЯ ПОВЕРХНОСТЬ	Почти гладкая	Слабо-извилистая	Складчатая		Слабо-извилистая

Патофизиологическая фаза

Ответ клеток окружающих тканей
(сосудистого эндотелия, гладких мышц,
слизистых оболочек, желез, нервных
окончаний)





Проявления
аллергических
реакций

Системные


Местные

Анафилактический шок

Крапивница



В основе местных проявлений аллергии лежат несколько процессов.

1. Местное расширение сосудов. Видимое проявление - покраснение.
 2. Повышение проницаемости сосудов.
 3. Спазм гладкой мускулатуры, в особенности бронхов. Проявление — астматический приступ (приступ бронхоспазма).
 4. Гиперпродукция слизи (носовой, бронхиальной) и других секретов (например, слез).
 5. Раздражение нервных окончаний, приводящее к развитию зуда и боли.
- 

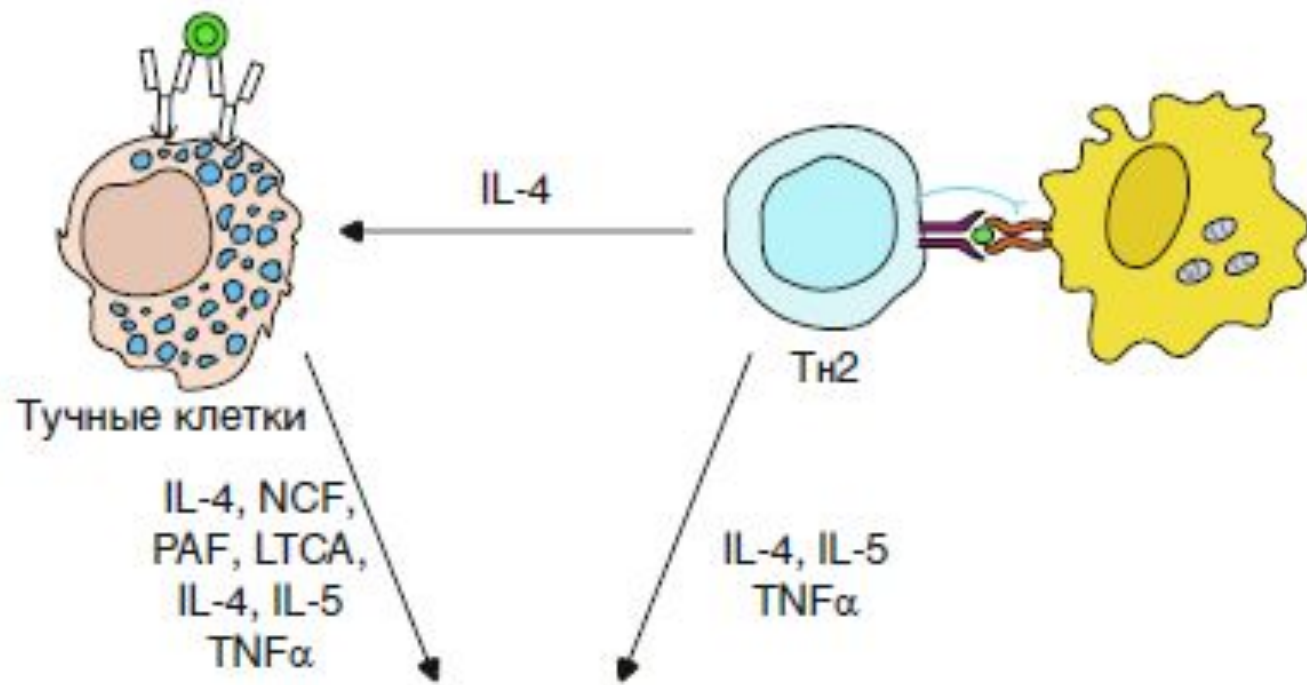




Поздняя фаза аллергической реакции

- Аллергическое **воспаление**, обусловленное секрецией тучных клеток и Т-лимфоцитов цитокинов, привлекающих из кровотока в очаг поражения **эозинофилы**, **базофилы** и **нейтрофилы**.



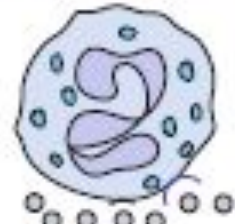
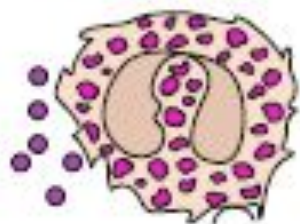


Привлечение эозинофилов,
нейтрофилов, их активация

Эозинофил

Нейтрофил

Базофил



Дегрануляция. Выделение медиаторов.
Развитие воспаления

Медиаторы:

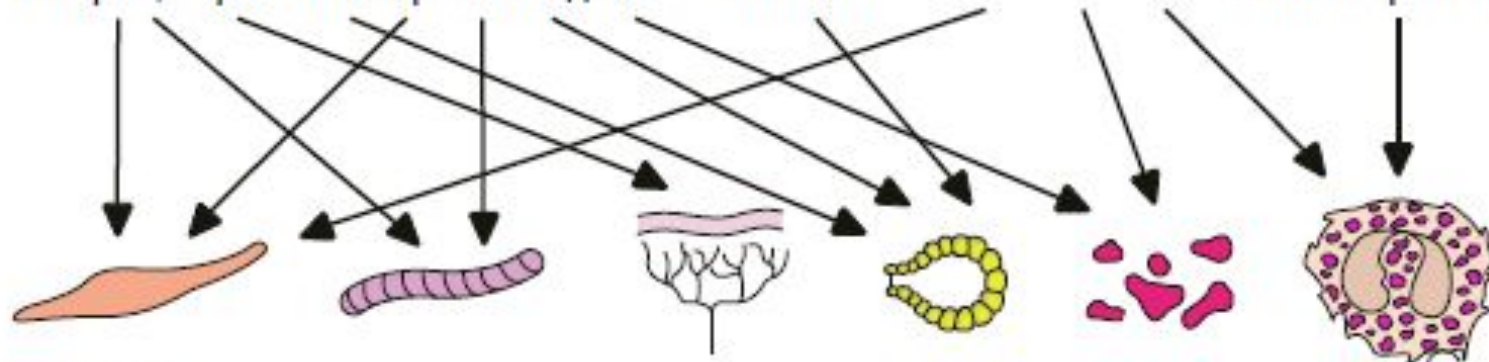
Вазоактивные
амины: гистамин,
гепарин, серотонин

Эйкозаноиды:
лейкотриены,
простагландины

Протеазы:
триптазы,
химазы

Фактор агрегации
тромбоцитов (PAF)

Фактор
хемотаксиса
эозинофилов



Мишени:

Гладкие
мышцы

Мелкие

Окончания
чувствительных
нервов

Слизистые
железы

Тромбоциты

Эозинофилы

Эффекты:

Сокращение

Расширение,
повышение
проницаемости

Зуд

Секреция
слизи

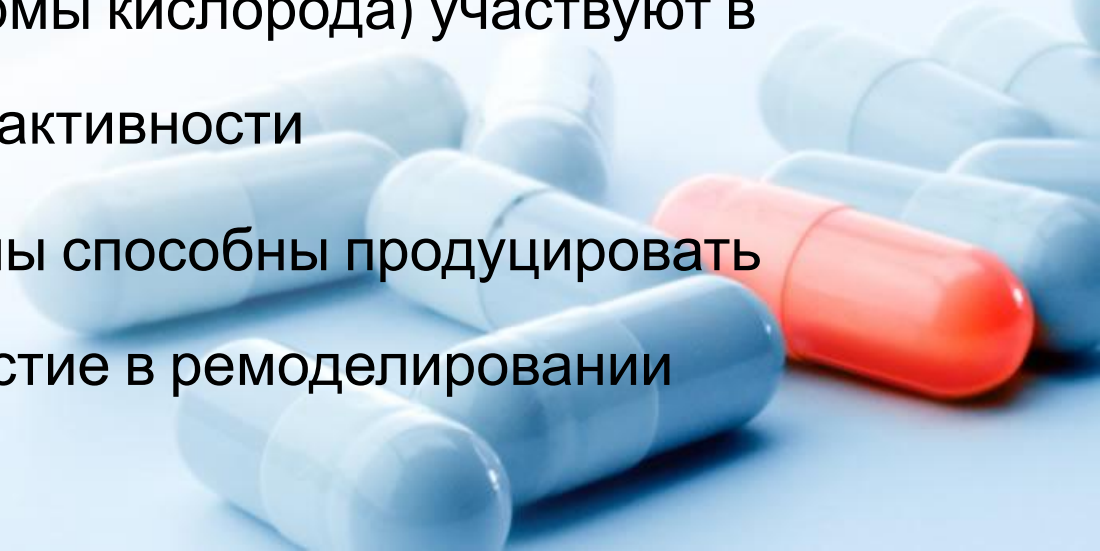
Агрегация

Миграция,
активация

Рис. 4.32. Гуморальные факторы аллергии и их клетки-мишени. Комплекс проявлений аллергии немедленного типа почти полностью определяется гуморальными факторами, выделяемыми клетками — эффекторами аллергии

Эозинофилы

- Выделяют протеины (основной и катионный протеины, эозинофильный нейротоксин), которые оказывают повреждающее действие на клетки дыхательного эпителия, а также способны непосредственно активировать тучные клетки
- Эозинофилы и их продукты (ФАТ, ЛТС4, главный (основной) протеин, активные формы кислорода) участвуют в развитии бронхиальной гиперреактивности
- Кроме того, эозинофилы способны продуцировать факторы роста и принимать участие в ремоделировании дыхательных путей



Ключевые медиаторы воспаления при БА

Ключевыми цитокинами считаются

IL-1 β и **фактор некроза опухолей (TNF)- α** , которые потенцируют воспалительный ответ

гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), способствующий выживанию в дыхательных путях эозинофилов.

Кроме того, в патогенезе БА существенная роль принадлежит цитокинам, выделяемым Th2-клетками: **IL-5** (регулирует процессы дифференцировки эозинофилов и поддерживает их жизнедеятельность); **IL-4** (ответствен за дифференцировку Th2-клеток); **IL-13** (необходим для продукции IgE).

- **Гистамин**, выделяемый тучными клетками, способствует бронхоконстрикции и принимает участие в воспалительном процессе.
- **Оксид азота (NO)**, являющийся мощным вазодилататором, выделяется под воздействием индуцибельной NO-синтазы в эпителиальных клетках.
- **Простагландин D2** выделяется в основном тучными клетками и участвует в бронхоконстрикции и вовлечении Th2-клеток в дыхательные пути.



- БА характеризуется не только развитием воспалительных реакций, но и специфическими структурными изменениями бронхиального дерева, получивших название **«ремоделирование дыхательных путей»**
- Некоторые из них коррелируют с тяжестью БА и могут приводить к относительно необратимому сужению просвета дыхательных путей
- Наблюдаемые структурные изменения, возможно, являются компенсаторной реакцией в ответ на хроническое воспаление



Структурные изменения дыхательных путей

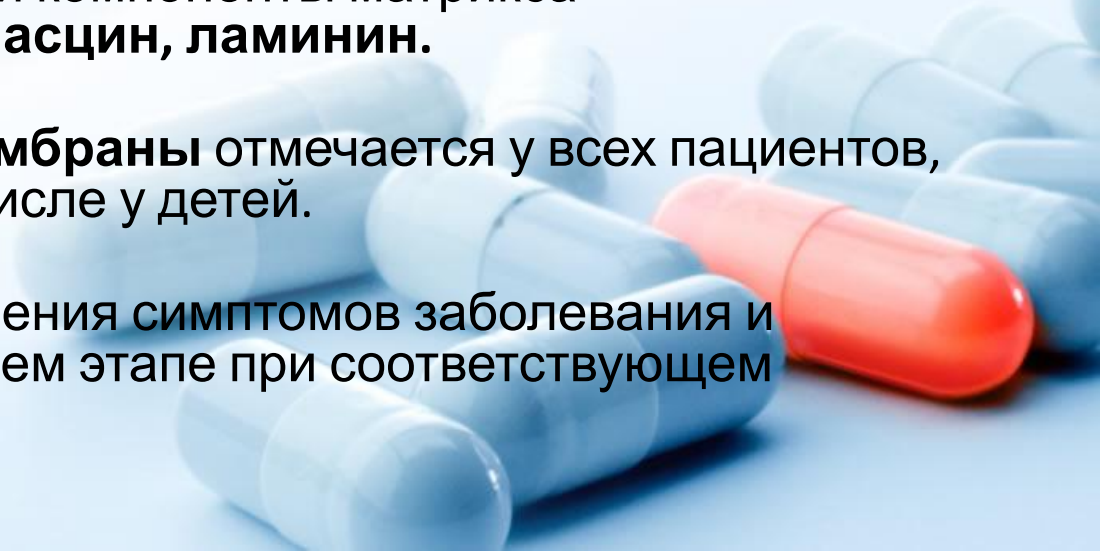
1. Субэпителиальный фиброз

- Связан с активацией фибробластов и отложением **коллагена I, III и V типов и протеогликанов** под базальной мембраной, а также в других слоях стенок бронхов.

Фибробласты под действием ИЛ-4 и ИЛ-13 могут дифференцироваться до миофибробластов, которые усиливают воспаление в бронхах, выделяя цитокины и компоненты матрикса – **эластин, фибронектин, тенасцин, ламинин.**

- **Утолщение базальной мембраны** отмечается у всех пациентов, страдающих астмой, в том числе у детей.

- Наблюдается еще до появления симптомов заболевания и поддается контролю на раннем этапе при соответствующем лечении.



2. Увеличение массы гладких мышц

- происходит за счет их **гипертрофии** (увеличения размера клеток) и **гиперплазии** (усиления клеточного деления), приводит к утолщению стенок дыхательных путей.
- Этот процесс происходит под влиянием медиаторов воспаления, в частности **факторов роста**, и коррелирует с тяжестью течения БА.

3. Усиленный ангиогенез

- под влиянием **сосудистоэндотелиального фактора роста (VEGF)** является еще одной причиной утолщения бронхиальной стенки



4. Гиперсекреция слизи

- происходит вследствие увеличения количества **бокаловидных клеток** в дыхательном эпителии и размера подслизистых желез

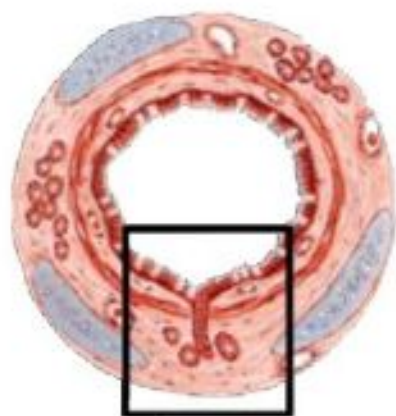


5.Сужение просвета дыхательных путей

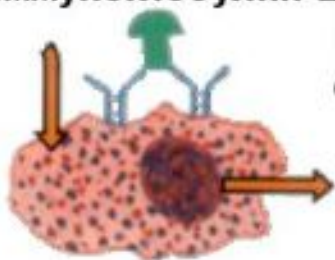
- Спазм гладкой мускулатуры дыхательных путей возникает при воздействии **бронхоконстрикторных медиаторов** и **нейротрансмиттеров**; является основным механизмом сужения бронхов, которое в значительной степени обратимо при помощи бронходилататоров.
- Отек бронхов развивается под влиянием **провоспалительных медиаторов** вследствие повышенной проницаемости сосудов микроциркуляторного русла. Этим механизмом в значительной степени обусловлено сужение просвета бронхов при обострениях БА.
- Утолщение стенок дыхательных путей как результат структурных изменений (**ремоделирования**) бронхиального дерева играет роль при БА с тяжелым течением. Сужение бронхов за счет этого компонента не в полной мере обратимо под влиянием терапии
- **Повышенная секреция слизи и наличие воспалительного экссудата** приводят к закрытию просвета бронхов



Патофизиология дыхательных путей при бронхиальной астме



Комплекс
аллерген-
иммуноглобулин E

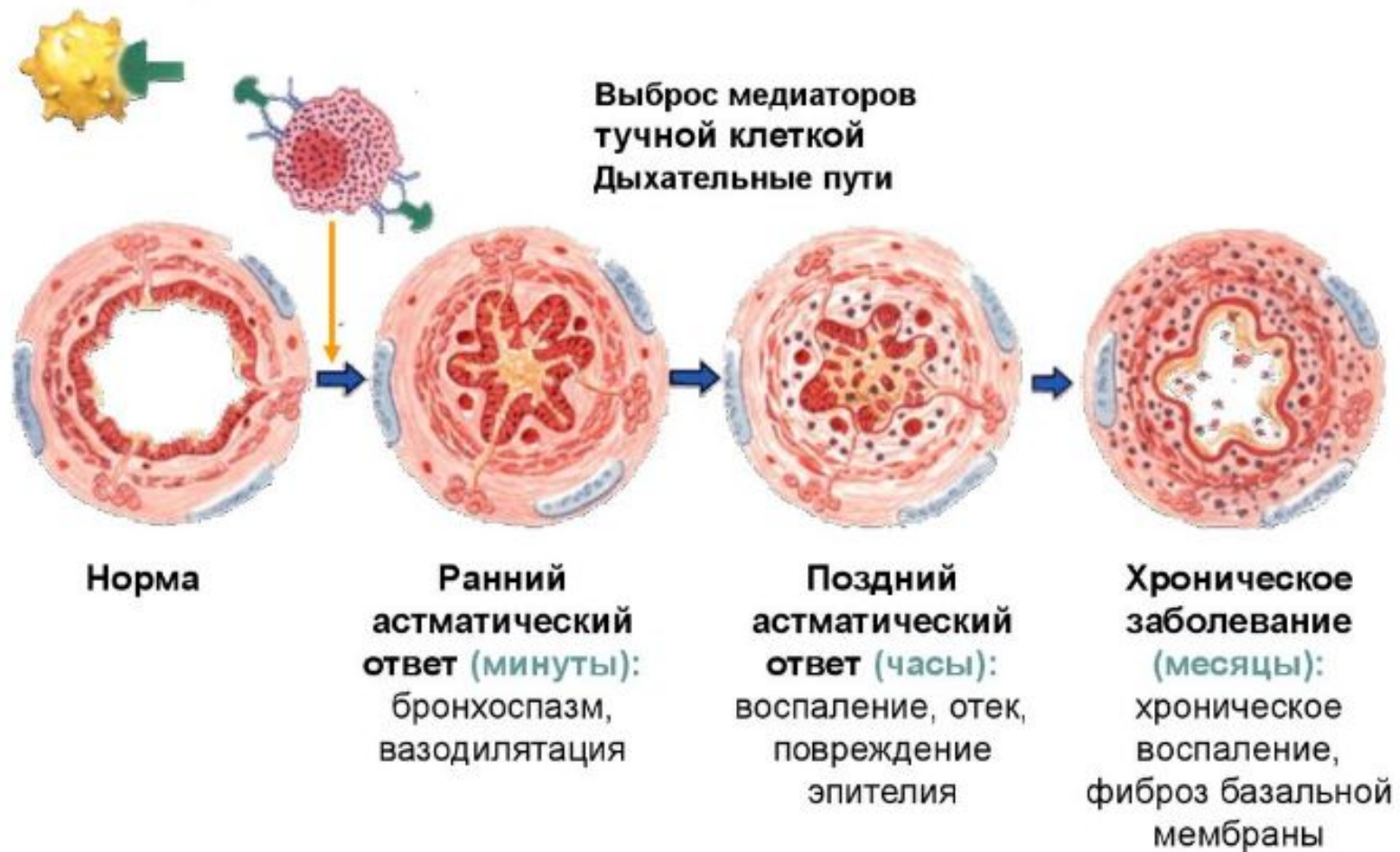


Гиперсекреция
слизи

Сокращение гладких мышц
приводит к бронхоспазму



Патогене БА: клинические проявления



ИЗМЕНЕНИЯ В БРОНХИОЛАХ ПРИ АСТМЕ



Ткань в расслабленном состоянии

Нормальная бронхиола



Воспаленные и суженные стенки

Бронхиола при астме



Воздух, блокированный в альвеоле

Сжатые гладкие мышцы

Бронхиола при приступе астмы

ЧТО ПРОИСХОДИТ В ЛЕГКИХ ПРИ АСТМЕ?



ЗДОРОВЫЕ ЛЕГКИЕ



ВОСПАЛЕНИЕ



БРОНХОКОНСТРИКЦИЯ



Диагностика БА

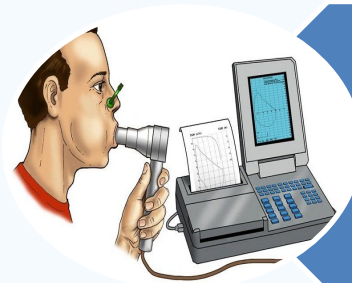




Являются ли симптомы
типичными для БА?



Подробный
анамнез/обследование на БА



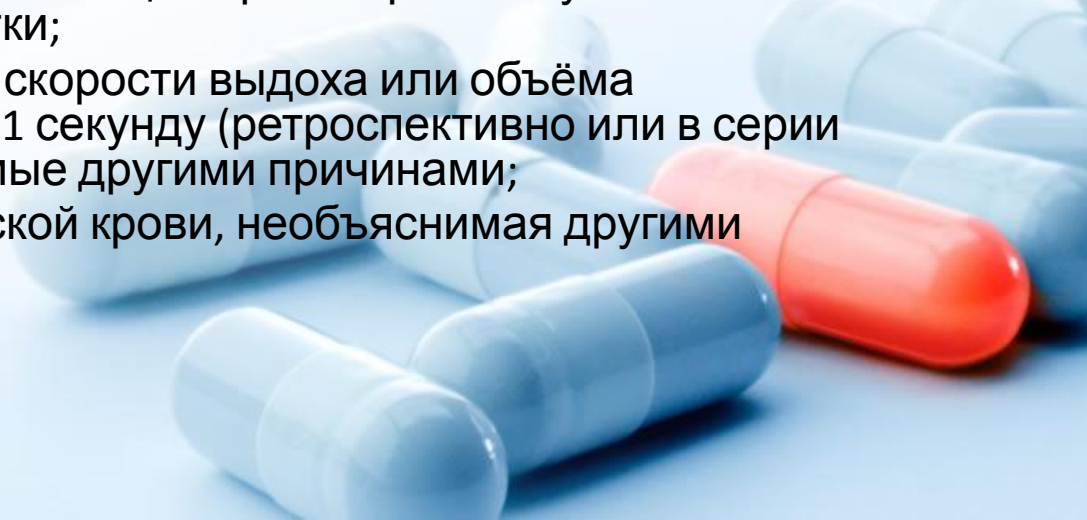
Выполнить
спирометрию/измерить ПСВ с
тестом на обратимость
бронхообструкции




Лечение БА

Клинические признаки

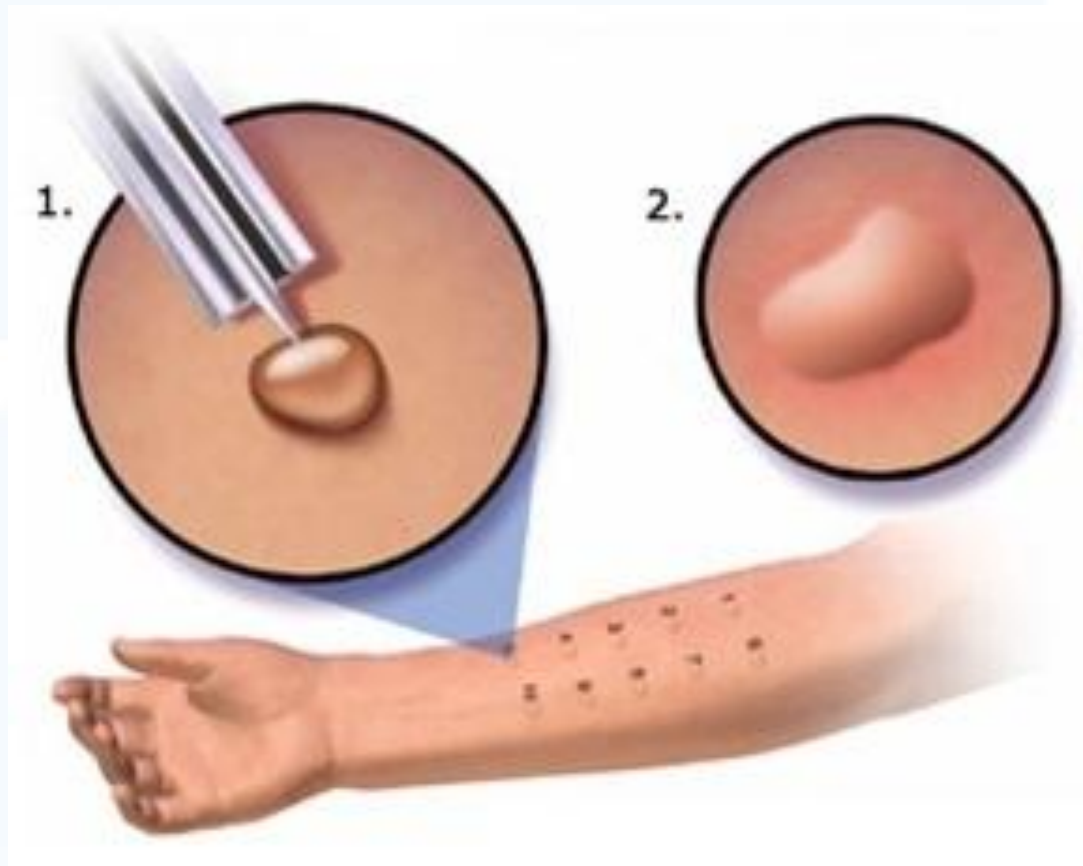
1. Наличие более одного из следующих симптомов:
 - хрипы,
 - удушье,
 - чувство заложенности в грудной клетке и кашель,
2. Ухудшения симптомов ночью и рано утром;
3. Симптомов при физической нагрузке, воздействии аллергенов и холодного воздуха;
4. Возникновения симптомов после приема аспирина или бета-блокаторов.
5. Наличие atopических заболеваний в анамнезе;
6. Наличие астмы и/или atopических заболеваний у родственников;
7. Распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки;
8. Низкие показатели пиковой скорости выдоха или объема форсированного выдоха за 1 секунду (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами;
9. Эозинофилия периферической крови, необъяснимая другими причинами



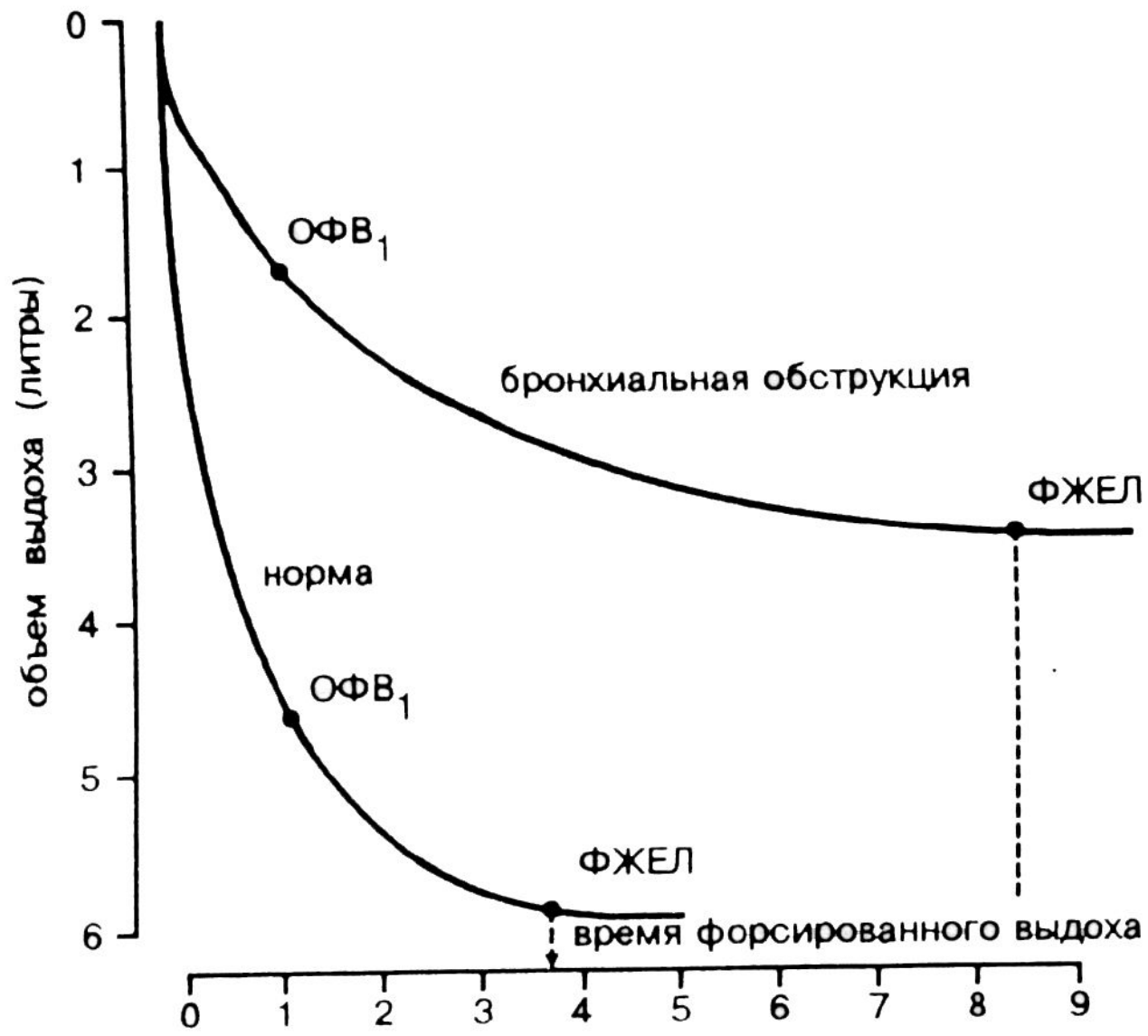
Диагностика

1. Общий анализ крови (возможно наличие эозинофилии в период обострения)
 2. Общий анализ мокроты (возможно наличие эозинофилии)
 3. Исследование газового состава артериальной крови (снижение p_aO_2 , снижение или повышение p_aCO_2)
 4. Кожные пробы с аллергенами (простота, низкая стоимость, высокая чувствительность)
 5. Спирометрия и пикфлоуметрия
- 

Аллергические пробы



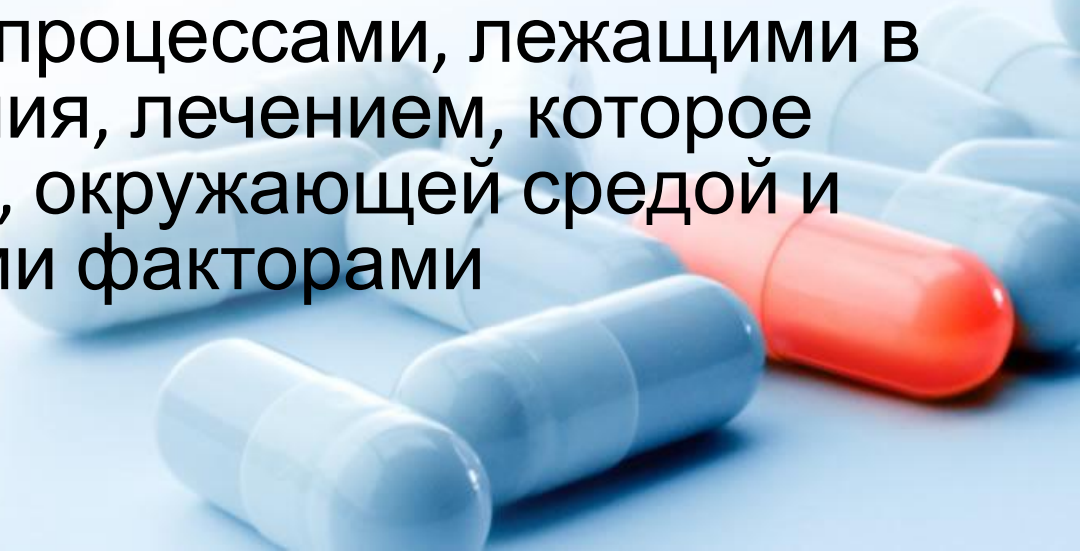






Оценка БА

- Уровень контроля БА указывает, насколько выражены симптомы БА у пациента или насколько уменьшилась их выраженность (вплоть до полного отсутствия) в результате лечения.
- Он определяется взаимосвязью между генетическими особенностями, патологическими процессами, лежащими в основе заболевания, лечением, которое получает пациент, окружающей средой и психосоциальными факторами



Тяжелая персистирующая астма

- Постоянные симптомы
- Частые обострения
- Частые ночные симптомы
- Физическая активность ограничена проявлениями бронхиальной астмы
- ПСВ меньше 60% от должного
- Колебания ПСВ более 30%

Средней тяжести персистирующая астма

- Ежедневные симптомы: обострения нарушают активность и сон
- Ежедневный прием β_2 -агонистов короткого действия
- Ночные симптомы астмы возникают более 1 раза в неделю
- ПСВ 60-80% от должного
- Колебания ПСВ 20-30%

Легкая персистирующая астма

- Симптомы 1 раз в неделю или чаще, но не реже 1 раза в месяц
- Ночные симптомы астмы возникают чаще 2 раз в месяц
- Обострения могут нарушать активность и сон
- ПСВ более 80% от должного
- Колебания ПСВ 20-30%

Интермитирующая астма

- Симптомы реже 1 раза в неделю
- Отсутствие симптомов и нормальная функция легких между обострениями
- Короткие обострения заболевания (от нескольких часов до нескольких дней)
- ПСВ более 80% от должного
- Ночные симптомы 2 раза в месяц или реже
- Колебания ПСВ менее 20%

Лечение БА

Рис. 3-1. Цикл лечения БА, основанного на контроле



Увеличивайте объем терапии до улучшения контроля

Уменьшайте объем терапии до минимального, поддерживающего контроль

Ступень 1

Предпочтительная терапия:

β 2-агонист короткого действия по потребности

Комбинация β 2-агониста короткого действия и ипратропия бромида

Другие варианты:
низкие дозы ИГКС

Короткодействующие β 2-агонисты «по потребности» *

Ступень 2

Предпочтительная терапия:

Низкие дозы ИГКС

Другие варианты:
антагонисты лейкотриеновых рецепторов, низкие дозы теофиллина

Ступень 3

Предпочтительная терапия:

Низкие дозы ИГКС/ДБА

Другие варианты:

Средние или высокие дозы ИГКС

Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат

Низкие дозы ИГКС + теофиллин замедленного

Ступень 4

Предпочтительная терапия:

Средние или высокие дозы ИГКС /ДБА

Другие варианты:

Добавить тиотропий**

Высокие дозы ИГКС+антилейкотриеновый препарат

Высокие дозы ИГКС+теофиллин замедленного высвобождения

По потребности КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерол ***

Ступень 5

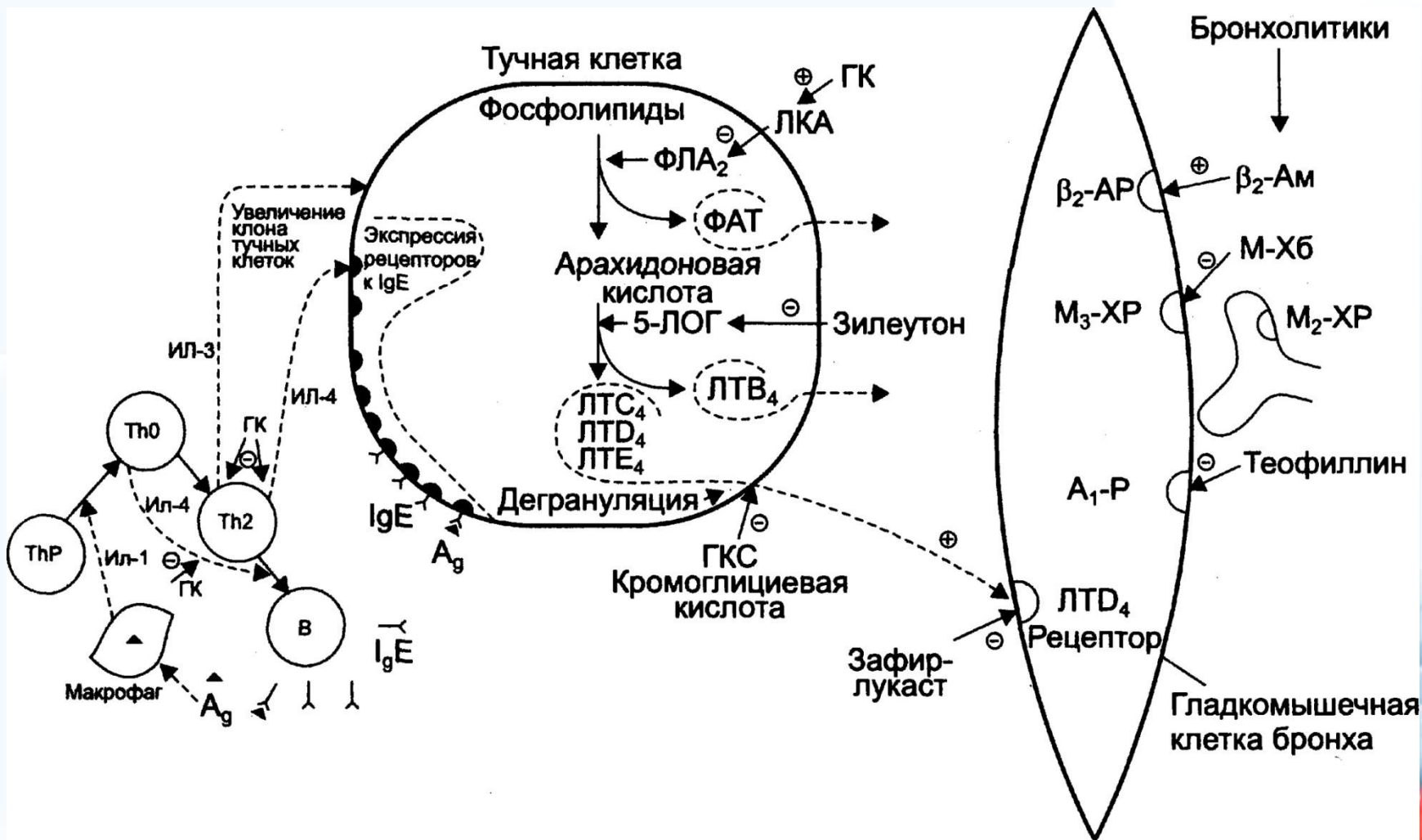
Рассмотрите дополнительную терапию:

Тиотропий;

Омализумаб;

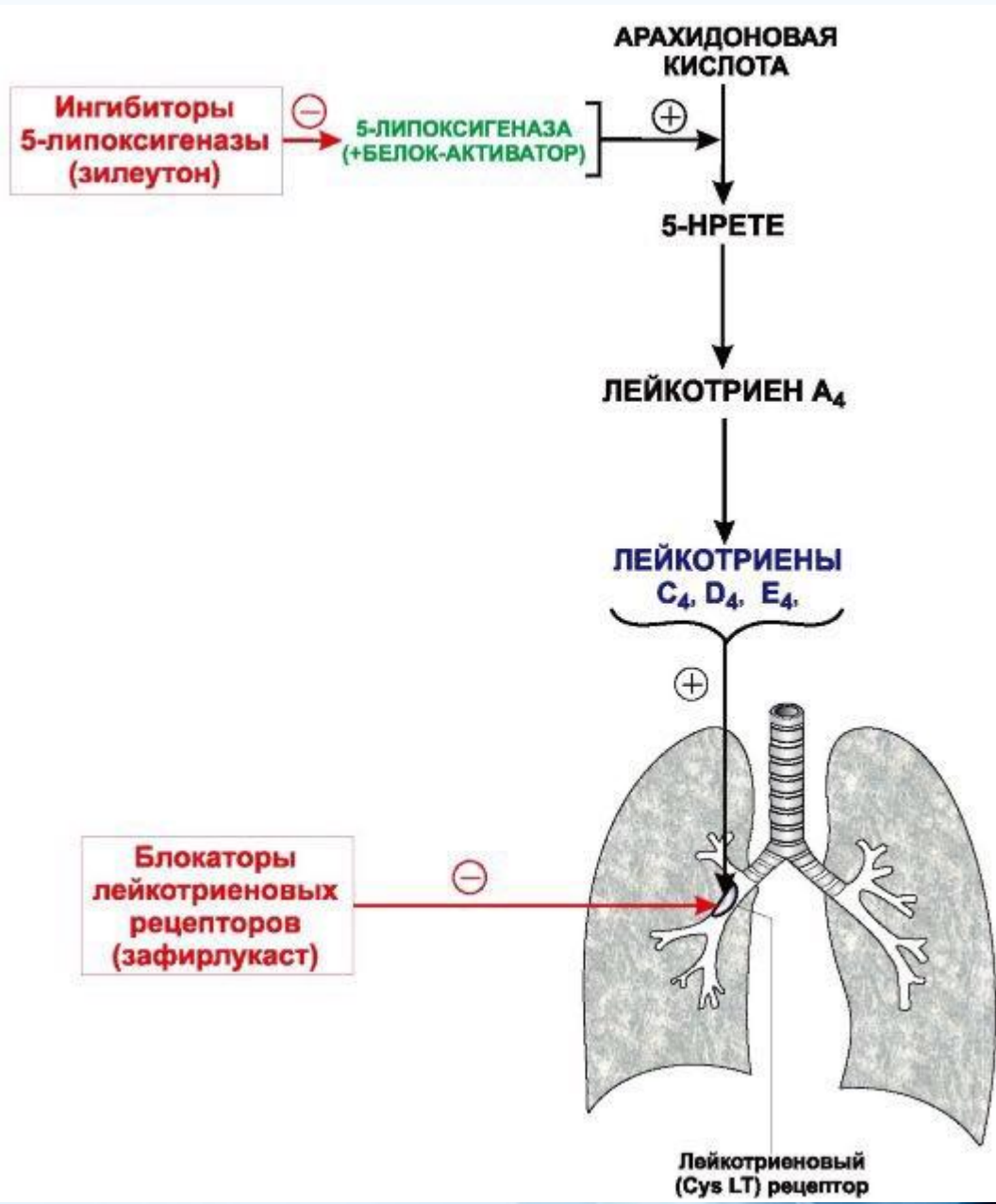
Другие варианты:

Добавить низкие дозы оральных ГКС



Механизмы действия ГКС при бронхиальной астме





Побочные эффекты ИГКС

- Местные нежелательные эффекты:
орофарингеальный кандидоз, дисфонию и
иногда кашель из-за раздражения верхних
дыхательных путей.
- Системные побочные эффекты длительной
терапии
высокими дозами ИГКС:
склонность к образованию синяков, угнетение
коры
надпочечников и снижение минеральной
плотности костной ткани



Спасибо за внимание!!!

