

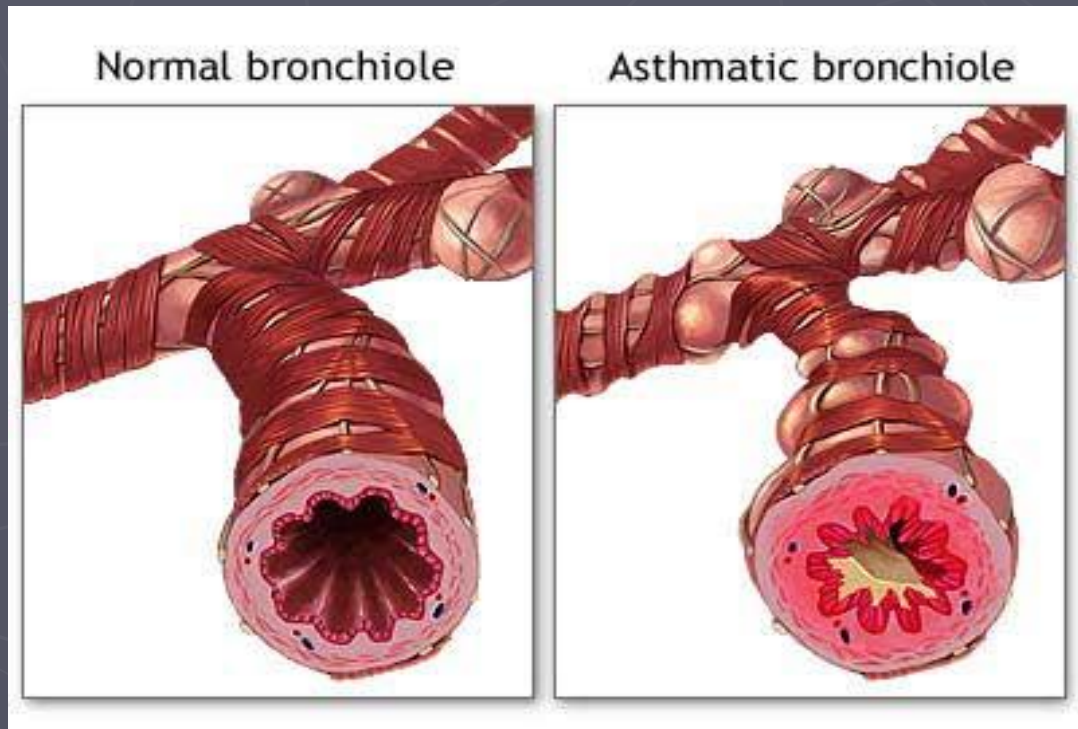
Астма. Патогенез, діагностика, вікові особливості перебігу. Сучасна концепція лікування. Астматичний стан, невідкладна допомога

Кафедра дитячих захворювань факультета
послідипломного образования ЗГМУ.

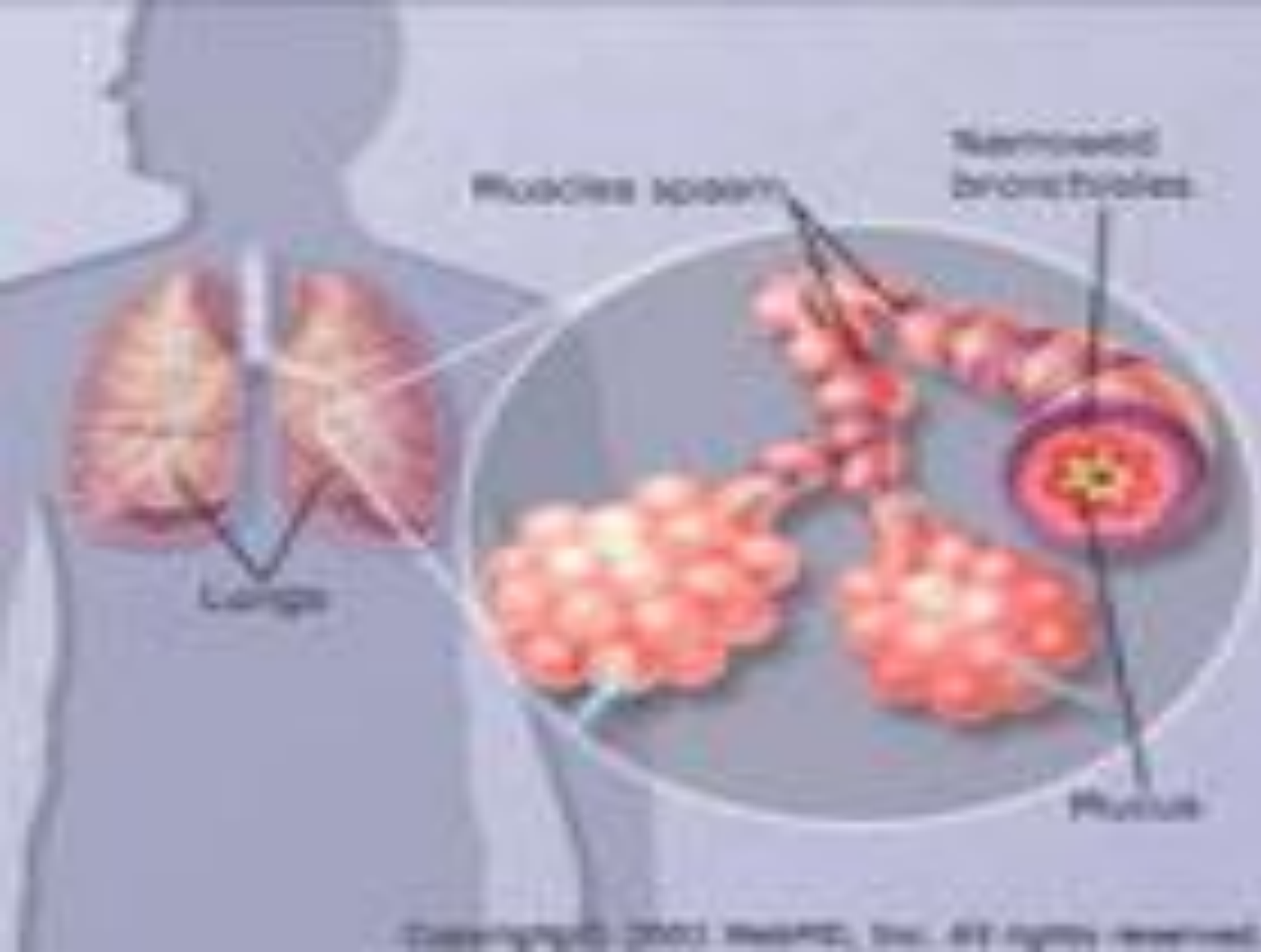
Лекція для лікарів-інтернів

2015-2016

Бронхиальная астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, опосредованное основными клеточными элементами – тучными клетками, эозинофилами и Т-лимфоцитами.



У предрасположенных лиц это воспаление приводит к повторяющимся эпизодам удушья, появлению хрипов в легких, тяжести в грудной клетке и кашлю, особенно в ночное время. Эти симптомы сопровождаются генерализованной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, частично обратимой спонтанно или под влиянием терапии.



Этиология БА

1. Аллергены.

- **Бытовые А.** –домашняя пыль, ее основной источник антигенов – микроскопические клещи *Dermatophagoides Pteronissinus* и *D.farinae* и продукты их метаболизма.



Этиология БА

В большинстве регионов сенсibilизация к клещам домашней пыли в недалеком прошлом являлась ведущей при БА.

К бытовым аллергенам относятся также аллергены котов, собак и др. домашних животных, тараканов, пера подушки, дафний (корм для рыбок).



Этиология БА

Пыльцевые А. – пыльца злаковых (тимофеевка, овсяница, ежа сборная, мятлик и т.д.), сложноцветных (амброзия, подсолнечник, одуванчик, ромашка), сорняков (полынь, лебеда), деревьев (береза, клен, тополь, сосна, лещина, ольха, дуб). В настоящее время среди всех видов аллергенов, вызывающих сенсibilизацию у популяции преобладают пыльцевые.

Фитотерапия также может вызвать клинические обострения аллергии.

Этиология БА

- *Грибковые аллергены (нег грибов)*



- *Медикаментозные
и вакцинальные
аллергены*



- *Пищевые аллергены*



Этиология БА

2. Вирусная инфекция

является как фактором риска формирования БА у детей с атопией, так и одним из частых триггеров ее обострения. Причины – стимуляция выработки иммуноглобулинов E (вирус-специфические IgE), прямая деструкция эпителия дыхательных путей, повышение активности медиаторов воспаления.

Этиология БА

3. Бактериальные антигены.

4. Экопатологические факторы.

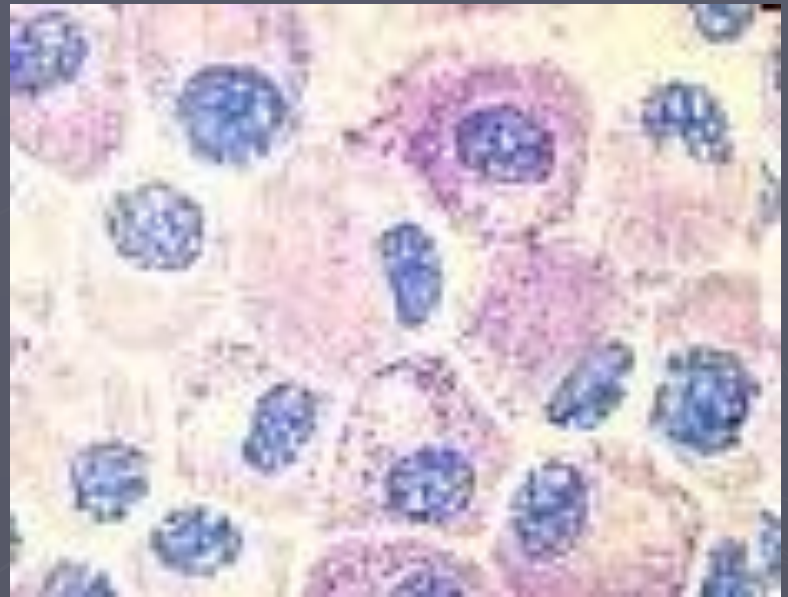
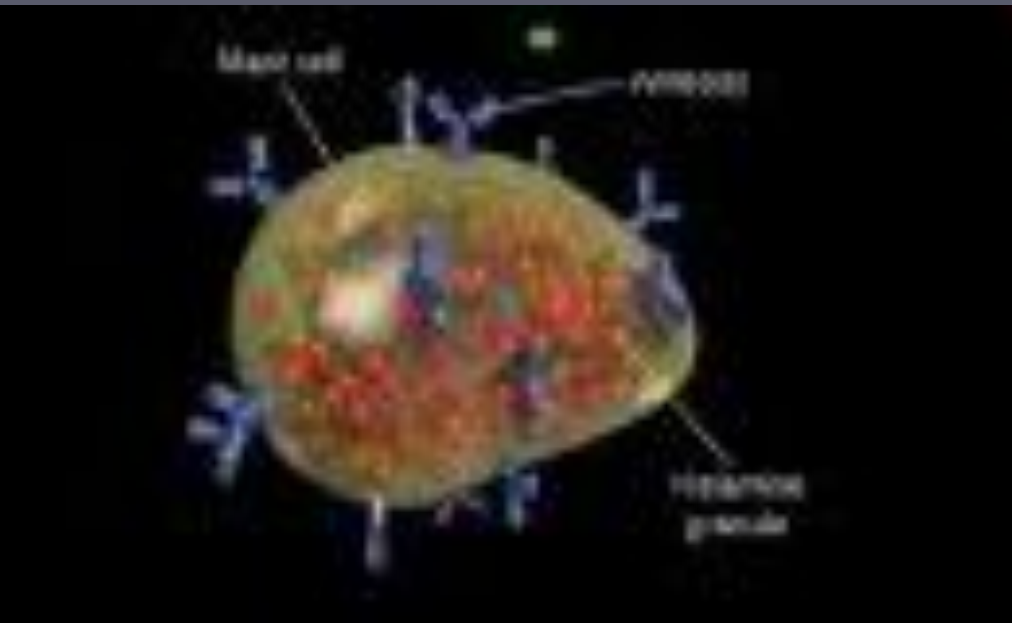
Причины – образование IgE-антител на химические вещества и неиммунологическая активация дегрануляции тучных клеток с развитием воспаления.

Патогенез БА

Чаще всего приступ БА является результатом аллергической реакции первого (немедленного) типа, опосредованной антителами-реагинами, относящимися преимущественно к IgE.

IgE фиксируются на сенсibiliзированных тучных клетках, базофилах, эозинофилах и т.д.

Тучные клетки, эозинофил, базофилы

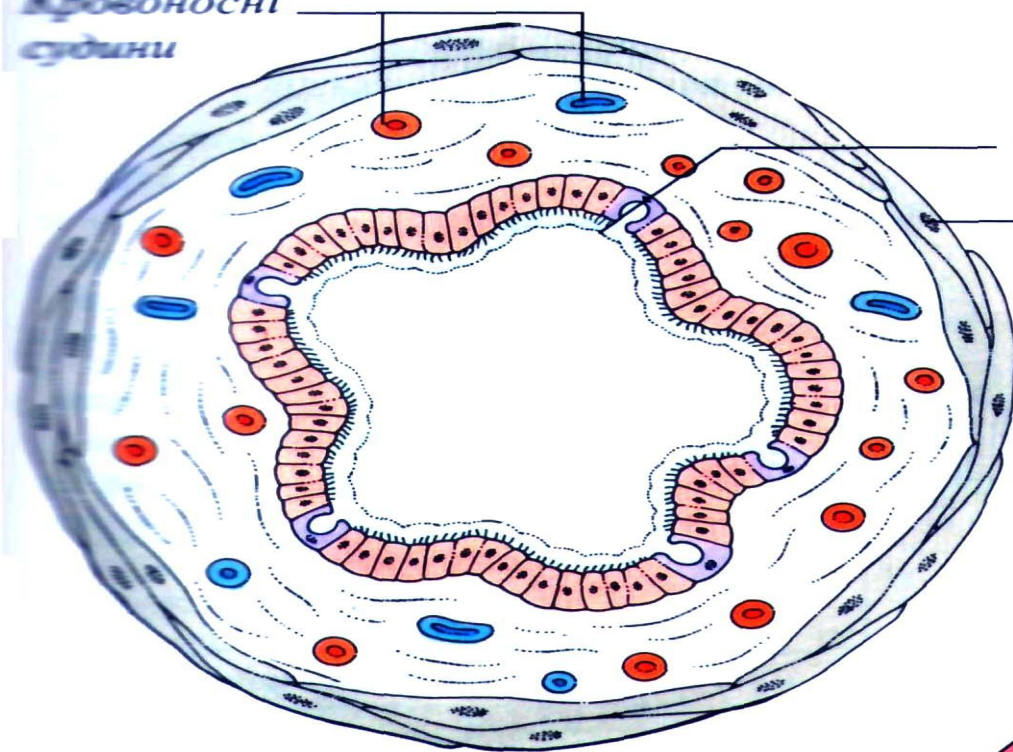


Патогенез БА

В результате происходит дегрануляция клеток с выделением гистамина, ацетилхолина, медленно действующего вещества анафилаксии и других биологически активных субстанций.

Они вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов и бронхиол, повышение проницаемости сосудов, повышение слизиобразования.

Кровоносні
судини



Слиз

Розслаблений гладкий м'яз

Дихальні шляхи в нормі

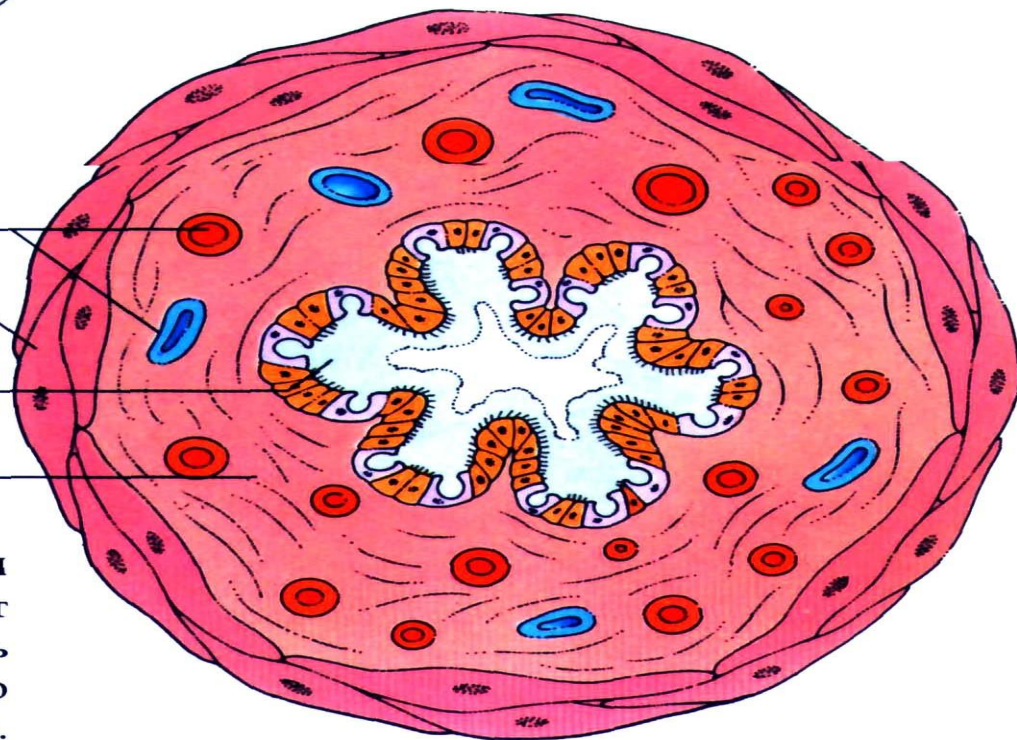
У нормі м'язи стінки бронхіол розслаблені, що зумовлює широкий просвіт, а отже, достатнє надходження повітря і забезпечення потреб організму в кисні.

Медіатори запалення розширюють кровоносні судини

Гладкі м'язи скорочуються

Посилення секреції слизу

Запалення й набряк



Під час приступу астми

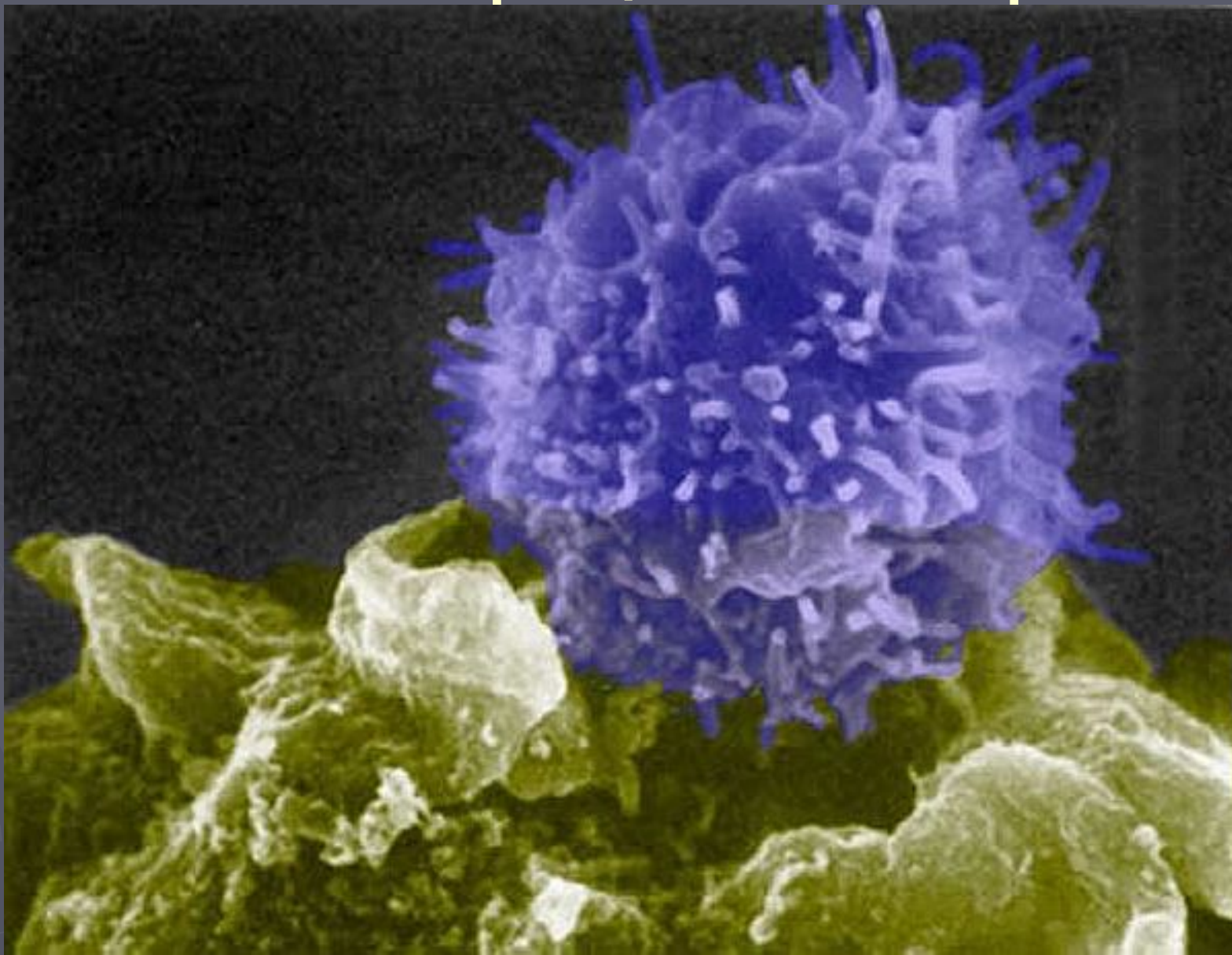
Скорочення м'язів звужує просвіт дихальних шляхів. Цьому сприяють посилення секреції та запалення, що зумовлене алергічною реакцією.

Патогенез БА

При аллергии клеточного (замедленного) типа начальным этапом является взаимодействие сенсibilизированных Т-лимфоцитов хелперов второго порядка (Th2) с аллергеном.

Th2 активируют В-лимфоциты, выделяющие специфические IgG, которые и вызывают высвобождение медиаторов воспаления.

Т-лимфоцит хелпер



Патогенез БА

Аллергия **клеточного типа** преимущественно возникает как реакция на антигены **микроорганизмов**, но может также развиваться по отношению к очищенным белкам и простым химическим веществам в сочетании с аутологичным белком.

Классификация БА

- ▶ **формы** заболевания – экзогенная (атопическая), эндогенная (инфекционно-аллергическая) и смешанная
- ▶ **степени тяжести течения:**
 - I – интермиттирующее течение
 - II – легкое персистирующее
 - III – среднетяжелое персистирующее
 - IV – тяжелое персистирующее течение

Классификация БА

- ▶ **уровень контроля над заболеванием:** контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая
- ▶ **период** заболевания – обострение и ремиссия

Критерии оценки степени тяжести течения БА (для больных, не получавших базисную терапию более месяца)

Сту- пень	Тяжесть течения	Клиническ. картина <u>до лечения</u>
I	Интермит- тирующее (прерывис- тое течение)	- Симптомы реже 1 раза в неделю - Ночные с-мы не чаще 2 раз в месяц - Обострения короткие – от нескольких часов до нескольких дней - Отсутствие симптомов и норм. функция легких между обострениями - ПСВ1 и ОФВ1 более 80% от должных величин - Суточные колебания ПСВ1 и ОФВ1 менее 20 %

Критерии оценки степени тяжести течения БА

Сту- пень	Тяжесть течения	Клиническ. картина <u>до</u> <u>лечения</u>
II	Легкое персистирую- щее (постоянное течение)	- Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день - Могут нарушать активность и сон - Ночные с-мы чаще 2 раз в месяц - Отсутствие симптомов и норм. ф-ция легких между обострениями - ПСВ1 и ОФВ1 более 80% от должных величин - Суточные колебания ПСВ1 и ОФВ1 20 – 30 %

Критерии оценки степени тяжести течения БА

Сту- пень	Тяжесть течения	Клиническ. картина <u>до</u> <u>лечения</u>
III	Персистирующее средней тяжести	- Симптомы ежедневные - Обострения нарушают активность и сон - Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю - Ежедневный прием β2-агонистов короткого действия - ПСВ1 и ОФВ1 60 - 80% от должных величин - Суточные колебания ПСВ1 и ОФВ1 более 30 %

Критерии оценки степени тяжести течения

Сту- пень	Тяжесть течения	Клиническая картина <u>до</u> <u>лечения</u>
IV	Тяжелое персистирующее	- Симптомы постоянные - Обострения частые, ограничивают физ. активность - Частые ночные симптомы - Ежедневный прием β2-агонистов короткого действия - Снижена функция легких между обострениями - ПСВ1 и ОФВ1 менее 60 % от должных величин - Суточные колебания ПСВ1 и ОФВ1 более 30 %

Классификация БА (продолжение)

- ▶ Наличие хотя бы одного признака, соответствующего более высокой степени тяжести, чем остальные, позволяет определить ребенка в данную категорию.
- ▶ Использовать приведенные выше критерии следует лишь в тех случаях, если пациент никогда не получал противовоспалительной терапии или использовал базисные препараты более месяца назад.

Классификация БА (продолжение)

- ▶ Эта классификация заболевания не отражает реакцию организма на проводимое лечение. Такой подход к оценке тяжести болезни используется только для решения вопроса о стартовой терапии.
- ▶ С учетом данного положения для принятия решения об изменении объема текущей терапии экспертами GINA предложено выделять не только степень тяжести, но и уровень контроля заболевания (см.ниже).

НЕДОСТАТКИ КЛАССИФИКАЦИИ БА ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

- Степень тяжести БА зависит не только от тяжести основного заболевания, но и от ответа на терапию
- Степень тяжести БА у конкретного пациента может меняться с течением времени (через несколько месяцев или лет)
- На основании степени тяжести БА трудно предсказать объем терапии, в которой будет нуждаться пациент, и ответ пациента на терапию.
- Определение степени тяжести БА не всегда позволяет принимать решение об изменении текущей терапии у конкретного пациента

Классификация БА по степени контроля заболевания

Характеристики	Контролируемая БА (все перечисленное)
Дневные симптомы	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)
Ограничение активности	Нет
Ночные симптомы/ пробуждения	Нет
Потребность в препаратах неотложной помощи	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)
Показатели функции легких (ПСВ или ОФВ ₁) ¹	Норма
Обострения	Нет

Характеристики	Частично контролируемая БА (наличие любого проявления в течение недели)
Дневные симптомы	> 2 раз в неделю
Ограничение активности	Есть - любой выраженности
Ночные симптомы/ пробуждения	Есть - любой выраженности
Потребность в препаратах неотложной помощи	> 2 раз в неделю
Показатели функции легких (ПСВ или ОФВ ₁) ¹	< 80% от должного или лучшего показателя данного пациента
Обострения	1 или более раз в год ²

Классификация БА по степени контроля заболевания

Характеристики	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничение активности	
Ночные симптомы/ пробуждения	
Потребность в препаратах неотложной помощи	
Показатели функции легких (ПСВ или ОФВ ₁) ¹	
Обострения	Любая неделя с обострением ³

Классический приступ удушья: у детей старшего возраста преобладает бронхоспазм. Одышка экспираторная, свистящие хрипы, сухой навязчивый кашель, который в дальнейшем становится более продуктивным, с отхождением вязкой мокроты.



В раннем возрасте в связи с АФО (узость просвета бронхов, обильная васкуляризация, гидрофильность подслизистого слоя) преобладает отек стенки бронхов и гиперсекреция слизи. Одышка смешанного типа, выслушивается масса влажных мелкопузырчатых или разнокалиберных хрипов.



- ▶ 2. Кашлевой вариант БА – спазматический кашель, особенно в ночное время, не сопровождающийся свистящими хрипами.
- ▶ 3. Выделяют понятие «Фатальная астма» – угрожающие жизни приступы. Факторы риска:
 - ▶ - наличие тяжелых внезапных приступов в анамнезе
 - ▶ - интубация или госпитализация в отделение реанимации в анамнезе
 - ▶ - две и более госпитализации за последний год
 - ▶ - госпитализация в течение последнего месяца
 - ▶ - более трех обращение к врачу по поводу БА за последний месяц
 - ▶ - использование более одного ингалятора для неотложной помощи в течение месяца
 - ▶ - наличие сопутствующего или интеркуррентного заболевания
 - ▶ - возраст младше 5 лет.
 - ▶ При наличии двух и более факторов риска пациент должен быть немедленно госпитализирован!

Дифференциальный диагноз

- ▶ Острый обструктивный бронхит
- ▶ Бронхиолит
- ▶ Пневмония
- ▶ Аспирация инородного тела
- ▶ Гастроэзофагеальный рефлюкс
- ▶ Муковисцидоз
- ▶ Стридор
- ▶ Недостаточность $\alpha 1$ -антитрипсина
- ▶ Легочной гемосидероз
- ▶ Врожденные пороки развития сердца и сосудов
- ▶ Бронхоэктазы
- ▶ Бронхолегочная дисплазия
- ▶ Синдром Леффлера.

При наличии следующих симптомов следует заподозрить отличное от БА заболевание.

► Данные анамнеза:

- неврологическая дисфункция в неонатальном периоде (органическое поражение корковых структур ЦНС - ?);
- отсутствие эффекта от применения бронхолитиков (пневмония - ?);
- свистящие хрипы, связанные с кормлением или рвотой (аспирационный синдром - ?);
- затруднение глотания и/или рецидивирующая рвота (гастроэзофагеальный рефлюкс - ?);

При наличии следующих симптомов следует заподозрить отличное от БА заболевание.

► **Данные анамнеза:**

- диарея; плохая прибавка массы тела (муковисцидоз - ?);
- сохранение потребности в оксигенотерапии более чем 1 неделю после обострения заболевания (ВПС или сердечная недостаточность другого генеза - ?);
- глубокая недоношенность и/или длительная ИВЛ в периоде новорожденности (бронхолегочная дисплазия - ?).

При наличии следующих симптомов следует заподозрить отличное от БА заболевание.

► **Физикальные данные:**

- деформация пальцев рук в виде "барабанных палочек";
- шумы в сердце;
- стридор;
- очаговые изменения в легких;
- крепитация при аускультации;
- цианоз.

При наличии следующих симптомов следует заподозрить отличное от БА заболевание.

- **Результаты лабораторных и инструментальных исследований:**
- очаговые или инфильтративные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки (пневмония - ?);
 - анемия (врожденные заболевания, муковисцидоз - ?);
 - необратимая обструкция дыхательных путей (врожденные аномалии и хронические заболевания легких - ?);
 - гипоксемия (ВПС - ?).

Клинические критерии БА

- ▶ Приступ удушья или спазматического кашля, сопровождающиеся вздутием легких и/или свистящими хрипами
- ▶ Периодичность возникновения приступов, сезонные обострения, связь симптомов с контактом с аллергеном или физической нагрузкой
- ▶ Атопический анамнез, в т.ч. семейный
- ▶ Рецидивы эпизодов свистящего дыхания более 3-х раз у детей раннего возраста.



Параклинические критерии БА

- ▶ ОАК (эозинофилия, но в начале приступа возможна анэозинофилия).
- ▶ Цитологическое исследование бронхиального секрета (эозинофилия, спираль Куршмана, кристаллы Шарко-Лейдена, тельца Креона, метакроматические клетки)
- ▶ Скарификационные и прик-тесты с аллергенами
- ▶ Уровень общего IgE в сыворотке крови.
- ▶ Уровни аллерген-специфических IgE и IgG в сыворотке.

Параклинические критерии БА

- ▶ Определение иммунного статуса.
- ▶ Определение ФВД (пикфлоуметрия, спирография), бронхолитический тест, тест с физической нагрузкой. Наиболее чувствительные показатели – ОФВ1, ПСВ1, ФЖЕЛ, СОС 25-75%ФЖЕЛ.



Определение степени тяжести приступа БА

Пара-метр	Легкое обострение	Среднетяж. обострение	Тяжелое обострение
Затрудне-ние дыхания	При ходьбе. Больные могут лежать	При разговоре. Больные пред-почитают сидеть	В покое. Больные сидят с приподнятыми плечами
Речь	Целыми предложениями	Отдельными фразами	Отдельными словами
Участие вспомогат. мышц	Не участвуют	Могут участвовать	Участвуют, втяжение яремной ямки

Определение степени тяжести приступа БА

Пара-метр	Легкое обострение	Среднетяж. обострение	Тяжелое обострение
Дистант-ные хрипы	Нет или в конце выдоха	Да, громкие	Обычно да
ЧСС	На 10-20 чаще	На 20-30 чаще	На 30-40 чаще
ПСВ ₁ после вдоха бронходилат.	Более 80 % от нормы	60-80 % от нормы	Менее 60% от нормы
SaO ₂	Более 95%	91-95%	Менее 90%

Угроза остановки дыхания

- ▶ Сонливость или спутанность сознания
- ▶ Парадоксальные торакоабдоминальные движения
- ▶ Дистанционные хрипы отсутствуют
- ▶ Резкое ослабление дыхания над легочными полями
- ▶ Брадикардия
- ▶ Гипотония
- ▶ Резкая гипоксия и гиперкапния

Купирование *легкого приступа* можно проводить в амбулаторных условиях

- ▶ Прекращение воздействия триггера приступа
- ▶ Оксигенотерапия
- ▶ β_2 -адреномиметики короткого действия (сальбутамол, беротек) или в комбинации с М-холиномиметиками (беродуал) – 3 вдоха из дозированного ингалятора в течение часа (каждые 20 мин.) или 1,25-2,5 мг через небулайзер.
- ▶ Если приступ купирован, продолжить амбулаторное лечение: β_2 -агонисты 3-4 раза в день, продолжать ранее назначенную базисную терапию, повторный осмотр в течение суток.
- ▶ При отсутствии эффекта – госпитализация.

Критерии эффективности лечения:

1. Хороший ответ на терапию:

- состояние стабильное;
- уменьшились одышка и количество сухих хрипов в легких;
- увеличение ПСВ на 12–15% исходной.

2. Неполный ответ:

- состояние нестабильное;
- симптомы выражены в прежней степени;
- сохраняются участки с плохой проводимостью дыхания;
- нет прироста ПСВ.

3. Плохой ответ:

- симптомы выражены в прежней степени или нарастают;
- ПСВ уменьшается.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БА

Для купирования бронхообструкции:

- ▶ Бронходилататоры короткого действия

Базисная терапия:

- ▶ Ингаляционные глюкокортикостероиды
- ▶ Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
- ▶ Длительно действующие β -агонисты
- ▶ Пролонгированные теофиллины
- ▶ Анти-IgE
- ▶ Оральные глюкокортикостероиды

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

- ◆ Препараты первого выбора при персистирующей БА (уровень А)
- ◆ Атопия и низкая ФВД прогнозируют хороший ответ на ИКС
- ◆ Начальная контролирующая доза 100-200 мкг по будесониду
- ◆ Эффективность: ↓ симптомы, ↑ качество жизни, ↑ функция легких, ↓ воспаление дыхательных путей, ↓ ГРБ, ↓ смертность
- ◆ Побочные эффекты: супрессия коры надпочечников, ↓ минеральной плотности костей, преходящая задержка роста у детей на первом году лечения, низкие дозы безопасны для всех возрастов и видов ИГКС (А).

β2-адреномиметики короткого действия.

1. Сальбутамол (вентолин, асталин, саламол, альбутерол):

- ▶ При использовании дозированного ингалятора (MDI) разовая доза – 100-200 мкг (1-2 вдоха), максимальная суточная доза – 800 – 1200 мкг.
- ▶ При использовании небулайзера разовая доза 1,25 - 2,5 мг (0,1-0,15 мг/кг), максимальная суточная – 10 мг.

Передозировка β2-агонистов может вызвать синдром запираания (рикошета) – парадоксальный бронхоспазм. Поэтому превышение дозы недопустимо!

β 2-адреномиметики короткого действия.

2. **Фенотерол** (беротек).

3. **Тербуталин** (бриканил).

- ▶ **Побочные эффекты:** Тахикардия, тремор рук, нервное возбуждение, тошнота, реже головокружение и головная боль, парадоксальн. бронхоспазм.
- ▶ **Противопоказания:** Гиперчувствительность, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, тахиаритмия, миокардит, пороки сердца, декомпенсированный сахарный диабет, тиреотоксикоз, феохромоцитома, глаукома, печеночная и/или почечная недостаточность.

М-холинолитики

- ▶ **Ипратропиум бромид** (иправент, атровент) – самостоятельно при БА не применяется
- ▶ Комбинации в сальбутамолом (**комбивент**) или беротеком (**беродуал, дуолин**).

Показаны:

- у детей раннего возраста (до 3-х лет)
- при неэффективности монотерапии β_2 -агонистами
- детей старшего возраста при сопутствующем хроническом бронхите.

Метилксантины

- ▶ **Эуфиллин:** Механизм действия – ингибирование фосфодиэстеразы цАМФ, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток. Разовая доза 4-5 мг/кг в/в, лучше капельно на физ.р-ре в объеме 10-20 мл/кг.
- ▶ Показания: неэффективность других бронхолитиков
- ▶ Побочные эффекты:
Падение АД, тахикардия, нарушения ритма сердца, кардиалгии, тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, тремор, судороги, кожная сыпь, «синдром обкрадывания» миокарда (недопустима комбинация с сердечными гликозидами!).
- ▶ Противопоказания:
Сердечная недостаточность, выраженные нарушения функции печени и почек, эпилепсия.

Системные ГКС

- ▶ **Преднизолон, дексаметазон, триамцинолон (полькортолон), бетаметазон (целестон):** Противовоспалительное и противоотечное действие, стабилизация мембран тучных клеток.
- ▶ Эффект через 2 – 3 часа. Период полувыведения при парентеральном введении – 6 – 8 часов, при пероральном – 24 – 36 часов
- ▶ При пероральном введении доза по преднизолону 1-2 мг/кг/сутки, при парентеральном – 3 – 5 мг/кг/сут, в тяжелых случаях доза может быть увеличена до 10 мг/кг/сут.

Системные ГКС

► Побочные эффекты:

Артериальная гипертензия, возбуждение, аритмия, язвенные кровотечения, снижение иммунной защиты.

Бесконтрольное применение СГКС приводит к развитию тахифилаксии и/или гормонозависимых форм БА. Пролонгированные ГКС у детей не используются.

► Противопоказания:

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелая форма артериальной гипертензии, сахарный диабет, феохромоцитома.

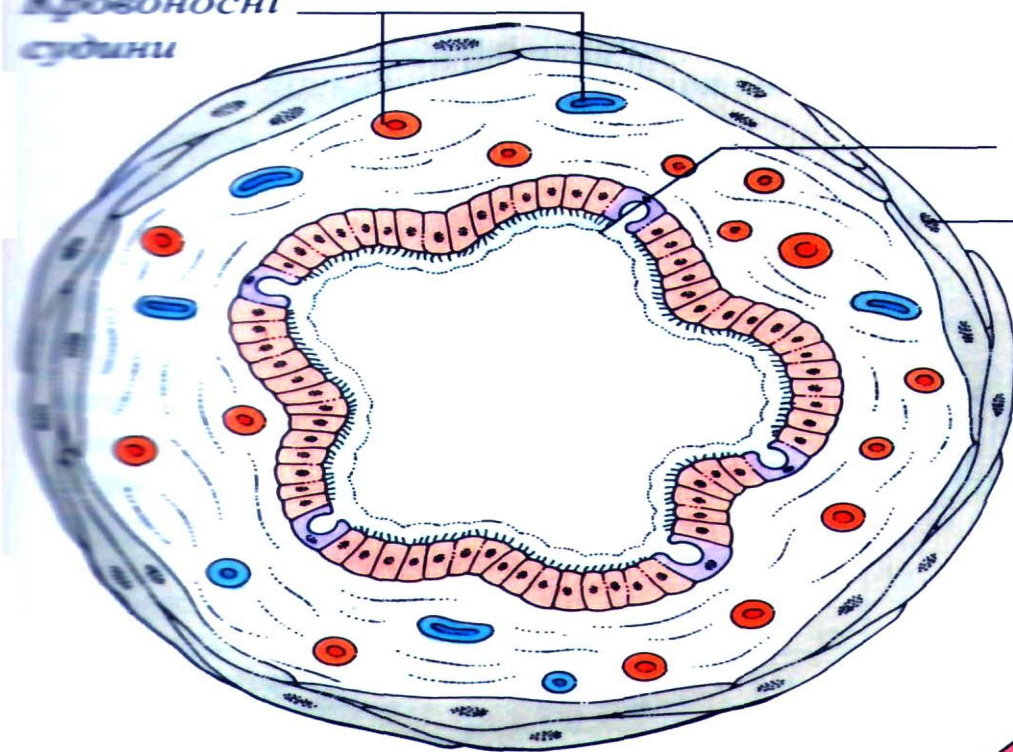
Инфузионная терапия

- ▶ Механизм действия – улучшение реологии мокроты, восполнение патологических потерь (одышка), уменьшение концентрации медиаторов воспаления в плазме.
- ▶ Показания: ранний возраст, затруднения при оральной регидратации, тяжелый приступ
- ▶ Используется только физиологический р-р в дозе 20 мл/кг массы тела, применение других растворов не показано и может вызвать серьезные побочные эффекты.

Другая терапия

- ▶ **Оксигенотерапия** - является обязательной. Может проводиться через назальный катетер или маску.
- ▶ **Муколитики.** Механизм действия – разжижение мокроты и улучшение ее реологии.
- ▶ **Антикоагулянты** - при приступе, требующем интенсивной терапии для улучшения реологии крови, т.к. для БА характерна повышенная активность тромбоцитов, усиление агрегации.

Кровоносні судини



Слиз

Розслаблений гладкий м'яз

Дихальні шляхи в нормі

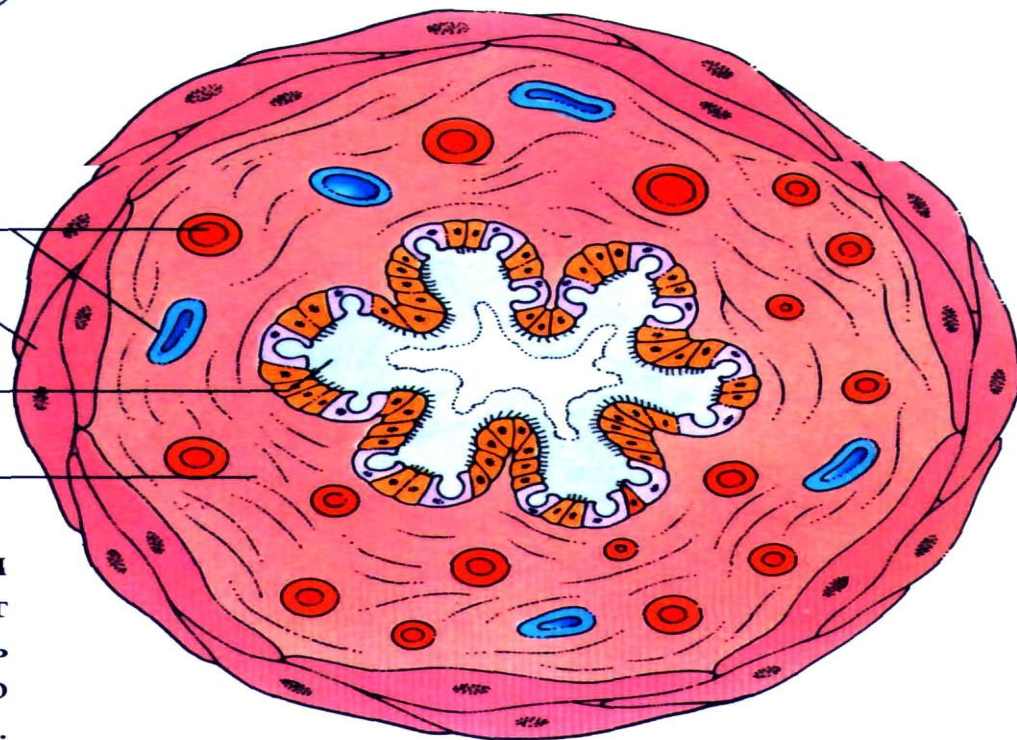
У нормі м'язи стінки бронхіол розслаблені, що зумовлює широкий просвіт, а отже, достатнє надходження повітря і забезпечення потреб організму в кисні.

Медіатори запалення розширюють кровоносні судини

Гладкі м'язи скорочуються

Посилення секреції слизу

Запалення й набряк



Під час приступу астми

Скорочення м'язів звужує просвіт дихальних шляхів. Цьому сприяють посилення секреції та запалення, що зумовлене алергічною реакцією.

Астматический статус

- ▶ Диагноз устанавливается на основании наличия тяжелого приступа БА длительностью более 2-х часов с учетом газового состава крови и использования β 2-адреномиметиков и глюкокортикоидов
- ▶ Утомление дыхательной мускулатуры обуславливает возникновение гиповентиляции, усиление гипоксии и смешанной (респираторной и метаболической) ацидемии, что приводит к угнетению сознания и сердечно-сосудистой деятельности с последующей остановкой сердца и дыхания

Инструментальные и лабораторные исследования

- ▶ Осмотр больного
- ▶ Измерение АД, ЦВД, ЧД, ЧСС
- ▶ ОАК с определением гематокрита, ОАМ
- ▶ Рентгенография легких
- ▶ Газы крови и кислотно-щелочной баланс
- ▶ ЭКГ

Дополнительные исследования

- ▶ Осмотр отоларинголога
- ▶ Повторная рентгенография легких
- ▶ Развернутый клинический анализ крови
- ▶ Углубленные биохимические исследования крови: электролиты, сахар, коагулограмма, протеинограмма, осмолярность
- ▶ Бронхограмма (в настоящее время практически не проводится)
- ▶ Иммунограмма (малоинформативна)
- ▶ Консультации специалистов по необходимости

Лечение

- ▶ Ингаляция увлажненного 100% кислорода
- ▶ При отсутствии дыхательных шумов – вентиляция с помощью мешка (маски)
- ▶ Препараты первой линии – β_2 -адреномиметики. Препарат выбора – сальбутамол (вентолин, альбутерол) через небулайзер по 0,15 мг/кг (максимум 5 мг) в 2-3 мл физ.р-ра или по 2 дозы через 20 мин трижды при использовании дозированного ингалятора (**беродуал**) через спейсер или беби-халер.
- ▶ Детям, толерантным к ингаляциям, назначают постоянную ингаляцию препарата в дозе 0,6 - 1 мг/кг/час.

Лечение

- ▶ Подкожно β_2 -адреномиметики – 0,1% р/р адреналина или 0,1% р-р тербуталина в дозе 0,01 мг/кг, максимально – 0,3 мл.

Показания:

- Больным, которые не могут вдохнуть β_2 -агонисты, при невозможности синхронизации ингаляции препарата с вдохом
- При отсутствии эффекта от ингаляции
- При депрессии сознания
- При быстрой декомпенсации с развитием ДН
- При выраженном беспокойстве и сопротивлении проведению ингаляционной терапии

В настоящее время в связи с появлением селективных β_2 -агонистов адреналин не используется

Лечение

- ▶ ГКС: по преднизолону от 1-2 мг/кг в/в до 10 мг/кг и более. Для уменьшения вероятности развития стрессовой язвы—дробное кормление, антациды
- ▶ М-холинолитики — ипратропиум бромид каждые 20 мин трижды по 0,25 мг детям раннего возраста и 0,5 мг в старшем возрасте в 2,5 – 3 мл физ.р-ра. Не рекомендуется, т.к. побочный эффект — сухость слизистых (ухудшение реологии мокроты)
- ▶ Эуфиллин — при резистентности к ингаляциям β_2 -агонистов и назначению кортикостероидов. Болюс-доза 7 мг/кг на физ.р-ре вводится в течение 15 мин на фоне ингаляции кислорода. Поддерживающая доза — 10-15 мг/кг/сут.

Лечение

- ▶ Нитраты – изокет (изосорбида динитрат): 0,03 – 0,5 – 2,0 мкг/кг/мин непрерывно, лучше линеоматом. Цель - уменьшение гиперволемии малого круга (устранение гиперкапнической вазоконстрикции сосудов малого круга, преимущественно вен); предупреждения задержки жидкости в ткани легкого.
- ▶ Седативные препараты – сибазон 0,2 – 0,5 мг/кг, ГОМК 50 – до 100 мг/кг, лучше чередовать их введение. Тиопентал натрия не используется (опасность аллергической реакции)

Лечение

- ▶ В/в введение жидкости и электролитов: скорость введения равна двойному уровню физиологических потребностей, гидратация: 12 мл/кг в течение часа, 5% глюкоза, $\frac{1}{4}$ физ.р-ра. Физпотребность: 50-80 мл/кг/сут в зависимости от возраста, 5% глюкоза с 2 ммоль К и 3 ммоль натрия на 100 мл инфузата. Восстановление текущих патологических потерь: 20 – 30 мл/кг/сут 5% глюкоза и $\frac{1}{2}$ физ.р-ра.
- ▶ Мы рекомендуем введение физ. раствора в объеме физпотребности ребенка + покрытие патологических потерь: одышка 20 мл/кг, перспирация, повышение температуры тела и т. д.

Лечение

- ▶ Коррекция ацидоза – если pH ниже 7,3 и отрицательное значение BE > 5 ммоль/л – по формуле:

$$\text{NaHCO}_3 \text{ (ммоль)} = \text{BE} \times 0,3 \times \text{массу тела (кг)}$$

Сразу вводят 1/2 рассчитанной дозы, остальное – после анализа газов крови. Если нет возможности определить газовый состав крови, то NaHCO₃ 4 % вводится в дозе 2 мл/кг.

- ▶ Антибиотики – только при наличии подтвержденной бактериальной инфекции или подозрении на инфицирование

Лечение

- ▶ Муколитики: имеют вспомогательное значение, могут назначаться перорально (амброксол (лазолван), бромгексин, АЦЦ (ацетилцистеин), флуимуцил (карбоцистеин)) или парентерально (лазолван)
- ▶ Дезобструкция ТБД:
 - Вибромассаж и виброперкуссия
 - Ингаляции с секретолитическими и секретокинетическими препаратами (амброксол, карбоцистеин)
 - Стимуляция кашля
 - Постуральный дренаж

Лечение

- ▶ При неэффективности консервативной терапии – интубация трахеи и лаваж ТБД.
- ▶ Интубация под кетаминным наркозом 2 мг/кг в/в с бензодиазепинами.
- ▶ Для быстрого и недлительного паралитического эффекта использую сукцинилхолин 3 мг/кг в/в.
- ▶ Для ИВЛ лучше использовать аппараты с контролируемым объемом. Дыхательный объем 10-12 мл/кг при частоте дыхания 8-12 в минуту, с пролонгированным экспираторным временем (5-6 сек).

Лечение

- ▶ Прекращают ИВЛ при $PaCO_2 < 45$ мм рт.ст. и восстановлении чувствительности к бронхолитикам.
- ▶ Во время восстановительной фазы астматического статуса ребенок постепенно, в течение 2 – 7 дней переводится на обычное медикаментозное лечение.
- ▶ В этот период очень важно убедить родителей в необходимости тщательного соблюдения рекомендаций врача относительно дальнейшей базисной терапии в амбулаторных условиях

Базисная противовоспалительная терапия

- ▶ Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)
- ▶ Кромоны
- ▶ β 2-адреномиметики длительного действия
- ▶ Антилейкотриеновые препараты
- ▶ Пролонгированные теофиллины
- ▶ Специфические анти-IgE антитела

Концепция астмы как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей подразумевает обязательное использование базисной противовоспалительной терапии, за исключением интермиттирующего течения БА

ИГКС

- ▶ Действие наступает на 5-е сутки терапии, достигая максимума на второй неделе приема.
- ▶ Выпускаются в разной дозировке, в различных типах ингаляторов, что позволяет индивидуально подобрать оптимальную терапию.
- ▶ Доза препаратов зависит от возраста ребенка, тяжести течения астмы и активности самого действующего вещества, а длительность терапии – от тяжести течения астмы. При тяжелом течении заболевания ИГКС могут назначаться на срок до года и более.

ИГКС

- ▶ **Будесонид** (будекорт, пульмикорт), **Беклометазон** (беклазон, беклокорт, беклофорт, бекотид), **Флутиказон** (фликсотид, флохал), **Мометазон** (астманекс).
- ▶ Наиболее частый побочный эффект ИГКС – развитие кандидоза и дисмикробиоценоза ротовой полости. Частоту их развития можно значительно снизить, используя спейсер и производя полоскание ротовой полости после ингаляции. Частота системных побочных эффектов незначительна.

Препараты кромоглициевой кислоты -

кромоны

- ▶ **Натрия кромогликат** (интал, кромолин) и **натрия недокромил** (тайлед).
- ▶ Механизм действия – стабилизация мембран тучных клеток.
- ▶ Применяются только в периоде ремиссии для профилактики возникновения обострений, действуют местно, и поэтому являются наиболее безопасными. Рекомендуются при легком персистирующем течении астмы, а также при среднетяжелом течении после курса ИГКС.

β 2-агонисты длительного действия

- ▶ **Сальметерол** (серевент, сальметер),
формотерол (зафирон, форадил)
- ▶ Позволяют снизить дозу ИГКС, потенцируя их противовоспалительное действие.
- ▶ Особенно показаны для лечения тяжелой астмы, однако в некоторых случаях – и среднетяжелой. Действуют в течение 12 часов. Рекомендуемый курс лечения – 3 месяца.

β2-агонисты длительного действия

- ▶ β2-адреномиметики длительного действия используются только для базисной терапии БА, но не для купирования приступа!
- ▶ Побочные эффекты те же, что и при применении β2-агонистов короткого действия, однако передозировка встречается значительно реже.
- ▶ В настоящее время выпускаются комбинированные препараты в различных дозировках и формах: **Серетид** (серевент+фликсотид).

Антилейкотриеновые препараты

- ▶ **Монтелукаст** (сингуляр) и **зафирлукаст** (аколат)
- ▶ Механизм действия - блокируют липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, а также селективно блокируют лейкотриеновые рецепторы.
- ▶ Используются в терапии преимущественно среднетяжелой БА как монопрепараты или в комбинации с другими лекарственными средствами
- ▶ Побочные эффекты – головная боль, нарушения со стороны ЖКТ, иногда аллергические реакции.

Другие препараты для базисной терапии БА

- ▶ **Пролонгированные теофиллины** (теопэк, теодур, ретафил и т.д.) в детском возрасте не рекомендованы к применению в связи с возможностью кумуляции и высокой частотой развития побочных эффектов.
- ▶ **Специфические анти-IgE антитела** (омализумаб) – относительно новая и перспективная группа препаратов, хорошо зарекомендовавшая себя на мировом рынке, однако в нашей стране опыт их применения пока невелик.

Специфическая иммунотерапия (СИТ), или специфическая аллерговакцинация (САВ)

- ▶ Повторное введение причинно-значимых аллергенов в постепенно возрастающих дозах, начиная с субпороговых, с целью снижения гиперчувствительности к ним.
- ▶ СИТ — **единственный** метод лечения, который способен **видоизменить характер иммунного ответа**, естественное течение аллергического заболевания.

Механизм действия СИТ (САВ)

- ▶ Переориентация Th2-клеточного ответа на Th1-ответ
- ▶ Восстановление баланса между Т-хелперами и супрессорами
- ▶ индукция толерантности В-лимфоцитов, продуцирующих IgE
- ▶ Выработка специфических анти-IgE антител, в основном за счет IgG4.

Специфическая иммунотерапия (СИТ), или специфическая аллерговакцинация (САВ)

- ▶ При продолжительном лечении - снижение уровня общего и специфического IgE, снижение бронхиальной гиперреактивности. Уменьшается количество обострений и потребность в медикаментозной терапии, удлиняется период ремиссии, предупреждается утяжеление процесса и развитие осложнений.
- ▶ Показана детям с 5 – 6 лет при наличии доказанной путем кожных аллергопроб сенсibilизации к данному аллергену.

Противопоказания к проведению СИТ (САВ)

- ▶ - обострение основного заболевания
- ▶ - активные очаги инфекции (до их санации) или интеркуррентные острые заболевания
- ▶ - тяжелая сопутствующая патология: туберкулез, ревматизм в активной фазе, диффузные заболевания соединительной ткани, системные заболевания крови, онкологические заболевания, сахарный диабет, тиреотоксикоз, гепатит и цирроз печени, острый и хронический пиелонефрит, гломерулонефриты, психические заболевания
- ▶ - анафилактический шок или синдром Лайелла в анамнезе.

Техника использования карманного дозированного ингалятора



Неправильное использование карманного дозированного ингалятора



Спейсер (волюматик)



Аллергодом

Мини-спейсер «аэропоз»



Спейсер типа «Беби-халер»



Другие типы карманных ингаляторов



Небулайзер



Преимущества небулайзерной терапии

- ▶ возможность непосредственного и воздействия на зону воспаления в слизистых оболочках бронхов.
- ▶ ингалируемое вещество практически не всасывается в кровь и не оказывает побочных действий на другие органы и системы

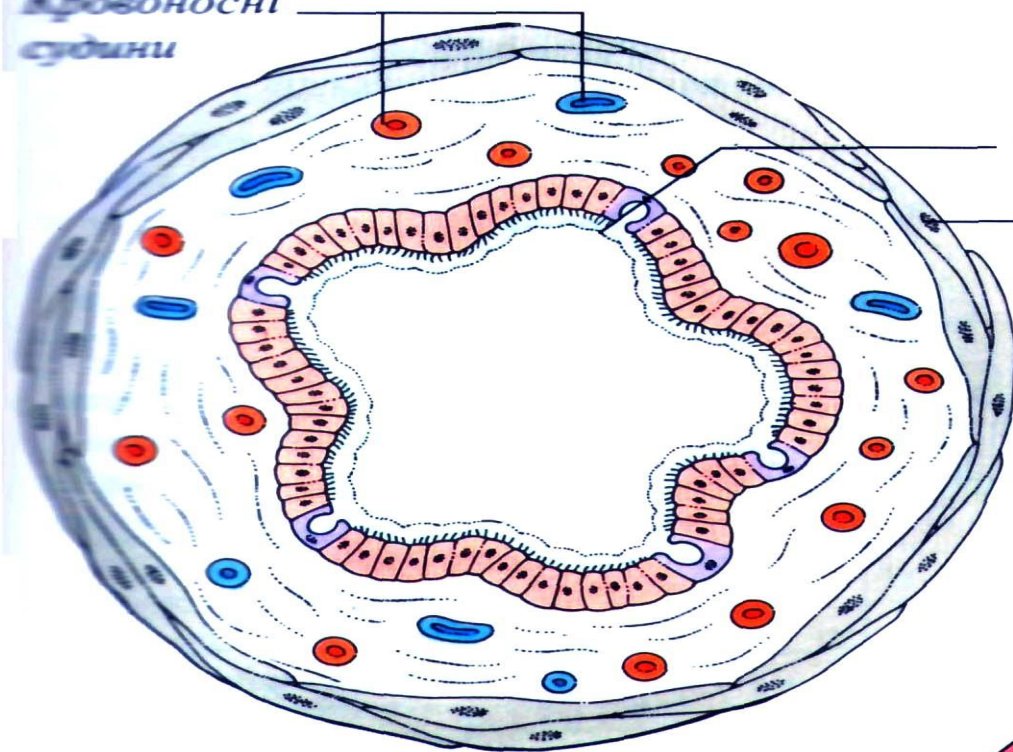


Преимущества небулайзерной терапии

- ▶ позволяет добиться более быстрого эффекта и достоверно уменьшает необходимость интенсивной терапии
- ▶ оптимальный метод ингаляционной терапии у детей до 5 лет



Кровоносні
судини



Слиз

Розслаблений гладкий м'яз

Дихальні шляхи в нормі

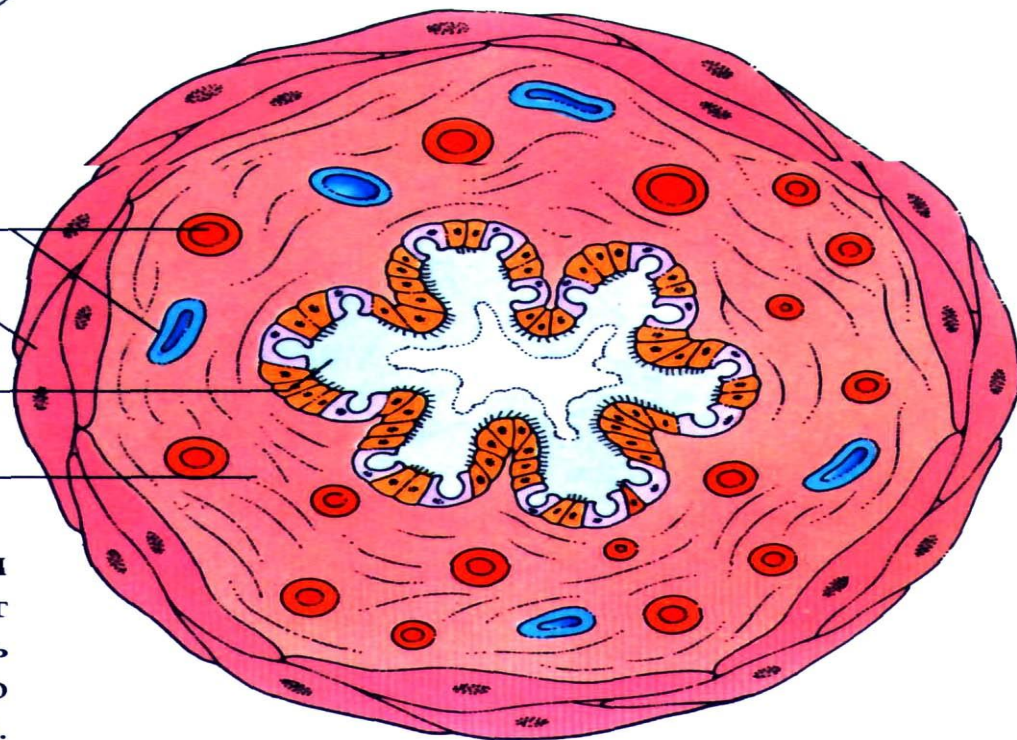
У нормі м'язи стінки бронхіол розслаблені, що зумовлює широкий просвіт, а отже, достатнє надходження повітря і забезпечення потреб організму в кисні.

Медіатори запалення розширюють кровоносні судини

Гладкі м'язи скорочуються

Посилення секреції слизу

Запалення й набряк



Під час приступу астми

Скорочення м'язів звужує просвіт дихальних шляхів. Цьому сприяють посилення секреції та запалення, що зумовлене алергічною реакцією.

Преимущества небулайзерной терапии

- ▶ небулайзер производит аэрозоль, 70% частиц которого имеют размер менее 5 мкм (до 0,8 мкм), которые проникают в мельчайшие бронхи
- ▶ в небулайзерной терапии не используется фреон
- ▶ есть возможность комбинирования лекарственных препаратов
- ▶ возможно использование высоких доз препаратов
- ▶ возможна одновременная ингаляция кислорода
- ▶ возможность подключения в контур ИВЛ.

Профилактические мероприятия при БА

- ▶ **Элиминация аэроаллергенов** или снижение экспозиции их воздействия - эффективный и безопасный метод первичной и вторичной профилактики БА.
- ▶ Ограничения в **питании** больных БА должны быть сугубо индивидуальными. Следует помнить о наличии перекрестной аллергии между пыльцевыми и пищевыми антигенами и возможности обострения заболевания на пищевую провокацию.

Противоклещевые мероприятия в жилище

- ▶ Ежедневная уборка спальни с использованием соленой воды, чистка матрасов и мягкой мебели пылесосом и вытряхивание одеял.
- ▶ Эффективно покрытие матрасов полиэтиленовой пленкой.
- ▶ Стирка с T воды выше 55°C и автоклавирование.
- ▶ Проветривание помещений, установление кондиционеров, периодическое хранение мягких игрушек на морозе или в полиэтиленовом мешке в холодильнике.
- ▶ Замена перьевых подушек и одеял специальными гипоаллергенными.

Профилактические мероприятия при БА

- ▶ Больным БА не рекомендуется иметь дома животных, особенно **котов и собак**. Аллергию может вызывать шерсть, кожа, слюна, моча и др. источники белка. Требуется годы, чтобы избавиться от действия аллергена кота даже после удаления его из дома, так как антигенные частицы мелкодисперсны и долго находятся в воздухе. Необходимо тщательно прочистить отопительные и вентиляционные системы, выстирать и прокипятить белье, обработать паром мягкую мебель и т.д.
- ▶ Мытье животных малоэффективно. Моющие пылесосы не только не избавляют от аллергена кота, но усиливают его действие.

Профилактические мероприятия при БА

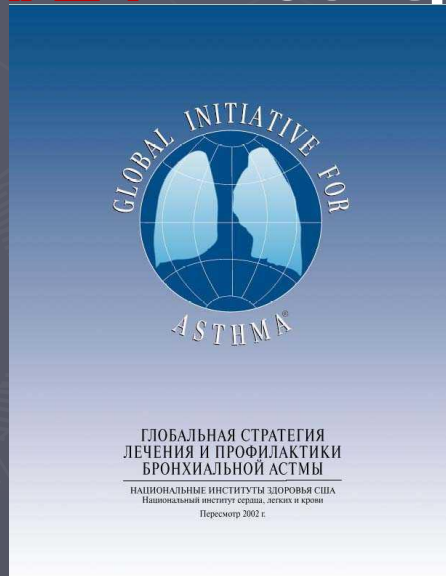
- ▶ В квартирах больных БА не следует держать аквариумы в связи с тем, что **сухой корм** для рыб обладает высокой аллергизирующей активностью.
- ▶ Установление **грибковой сенсibilизации** при БА требует устранения избыточной влажности и очагов плесени в жилых помещениях, контакта больного с прелыми листьями, сеном и другими источниками плесневых грибов.

Уменьшение экспозиции к пыльцевым аллергенам

- ▶ смена места жительства на период цветения;
- ▶ пребывание в комнатах и палатах с кондиционированным воздухом;
- ▶ установление низкодисперсных фильтров в автомобилях;
- ▶ закрытие окон, завешивание их мокрыми простынями;
- ▶ защита глаз тесно подогнанными очками;
- ▶ смена уличной одежды, душ;
- ▶ отказ от курения.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ

- ▶ БА — **GINA** — последний пересмотр в 2009 году
- ▶ АР — **ARIA** — последний пересмотр в 2008 году



GINA-2009: ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ БА - ДОСТИЖЕНИЕ И ДЛИТЕЛЬНОЕ ПОДДЕРЖАНИЕ КОНТРОЛЯ НАД КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ БОЛЕЗНИ

- ◆ Классификация по степеням тяжести БА, согласно решению экспертов GINA рекомендуются только для научных целей
- ◆ Уровень контроля может быть различным

УРОВЕНЬ КОНТРОЛЯ БА ПО ДАННЫМ АСТ-ТЕСТА

2008



2009



СТУПЕНЧАТАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БА

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
Обучение пациентов				
Элиминационные мероприятия				
β_2 – агонисты короткого действия по потребности				
Варианты поддерживающей терапии				
Нет	Выберете одну из следующих опций	Назначьте одну из следующих опций	Назначьте средние или высокие дозы ИГКС	Добавьте одну или более опций к степени 4
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС+ β_2 -агонист длит. действия (предпочтительно) или	Добавьте одну или более опций	Минимально возможная доза перорального ГКС и/или
	или АЛП	Средние или высокие дозы ИГКС или	β_2 -агонист длительного действия и/или	Анти-IgE
		Низкие дозы ИГКС + АЛП или	АЛП и/или	
		Низкие дозы ИГКС + теофиллин замедл. высвобождения	Теофиллин замедленного высвобождения	

Рекомендации GINA для детей: заявления в поддержку АЛТР

- ▶ АЛТР значительно улучшают некоторые показатели течения БА у маленьких детей.
- ▶ АЛТР уменьшают симптомы вирус-индуцированной астмы у детей в возрасте 2-5 лет с интермиттирующей БА, уменьшая число обострений
- ▶ У детей с персистирующим свистящим дыханием монтелукаст:
 - Уменьшал симптомы и частоту применения β 2-агонистов примерно на 6%.
 - Значительно уменьшал долю пациентов, получавших курс лечения преднизолоном (с 28% до 19%)
 - Уменьшал гиперреактивность дыхательных путей, вызываемую метахолином и гипервентиляцией при вдыхании холодного сухого воздуха
- ▶ У детей в возрасте 2-5 лет, в период после возвращения в школу, монтелукаст:
 - Значительно уменьшал число дней с ухудшением симптомов БА при добавлении его к обычной терапии астмы.
- ▶ Никаких опасений в отношении безопасности применения АЛТРА у детей не высказывалось.

АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕН РЕЦЕПТОРОВ (СИНГУЛЯР)



- ▶ Альтернатива ИГКС для легкой персистирующей БА (уровень А)
- ▶ Возраст до 10 лет и высокий уровень экскреции лейкотриенов с мочой прогнозируют хороший ответ на АЛТР
- ▶ Эффективны в комбинации с ИКС, однако эффект ниже чем комбинация ИКС с LABA (уровень А)

Исследования монтелукаста у детей: доказательная база

- ▶ Исследования у детей старше 6 лет – более 1300 детей
- ▶ Исследования у детей от 2 до 5 лет – также более 1300 детей
 - PREVIA: предупреждение вирус-индуцированной астмы (Bisgaard и соавт., 2005)
 - Эффективность при легкой персистирующей астме (Knorr и соавт., 2001)
 - Другие исследования.
- ▶ Исследования у детей 3-24 месяцев (в Европе зарегистрирован для применения у детей от 3 месяцев!)

Длительно действующие бета-агонисты, проходящие этап клинических исследований

Препараты	Преимущества	Фазы	Компания
Аклидиниум бромид	Быстрое начало, но короче период действия (по сравнению с титропиумом), безопасный кардиофиль	Phase III	Almirall prodestfarma, Spain
Гликопирониум бромид	Низкая биодоступность, быстрое начало действия	Phase III	Novartis (Switzerland)
Даротропиум бромид	Длительное действие позволяет применять 1 р/д на животных моделях	Phase II	GlaxoSmithKline (UK)
QAT-370	Короткий период полраспада, но длительное действие (сравнимо с тиотропиумом)	Phase II	GlaxoSmithKline (UK)

Длительно действующие бета-агонисты, проходящие этап клинических исследований

Препараты	Преимущества	Фазы	Компания
Индакатерол	Полный агонизм к $\beta 2$ -адренорецепторам, быстрое начало действия и 24часовой эффект	Phase III	Novartis (Switzerland)
Кармотерол	Высокая аффинность к $\beta 2$ -адренорецепторам, эффективный при дозе 2-4мг	Phase III	Chiesi (Italy)
Милветерол	Демонстрирует бронходилатирующую способность, эквивалентную 50мкг сальметерола	Phase II b	GlaxoSmithKline (UK)
GSK-642444	Длительно действующий, безопасный, хорошо переносится (редко головная боль), терап.индекс выше милветерола	Phase II	GlaxoSmithKline (UK)

Эффективность, безопасность и комплаенс

- ▶ Монтелукаст в качестве монотерапии - эффективный препарат для контроля легкой астмы у детей в возрасте 2-5 лет.
- ▶ Во всех исследованиях монтелукаст хорошо переносился пациентами, с частотой нежелательных явлений, равной таковой у плацебо.
- ▶ Пероральный, один раз в день прием препарата может иметь преимущество у детей из-за простоты его применения.

Благодарю за
внимание!

