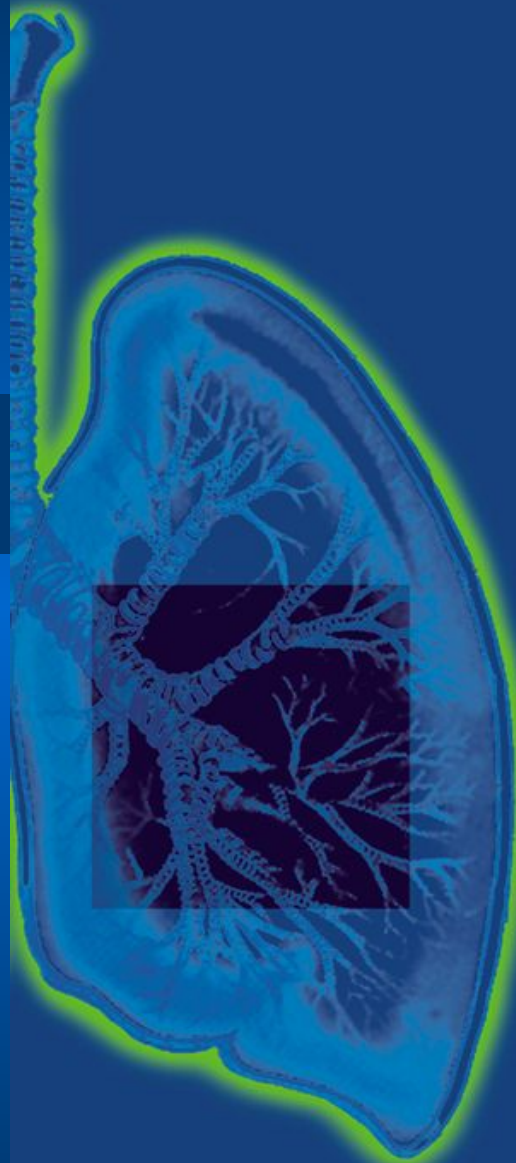


БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

– это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патогенезе которого принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление сопровождается гиперреактивностью дыхательных путей, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышке, чувству стеснения в груди и кашлю, усиливающимся ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменчивой по своей выраженности бронхообструкцией, которая часто обратима (спонтанно или под влиянием терапии)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- В мире БА страдают 5% взрослого населения. У детей в разных странах распространенность варьирует от 0 до 30%
- В России БА – самое распространенное аллергическое заболевание. Распространенность варьирует от 3 до 20%
- Летальность от БА увеличивается с возрастом: у детей она составляет 1%, у взрослых – 2-4%
- Затраты на лечение БА для больного и общества высоки, однако отсутствие эффективного контроля над этим заболеванием обходится еще дороже

Рис. 1-1. Распространенность БА и смертность от БА [2, 3]

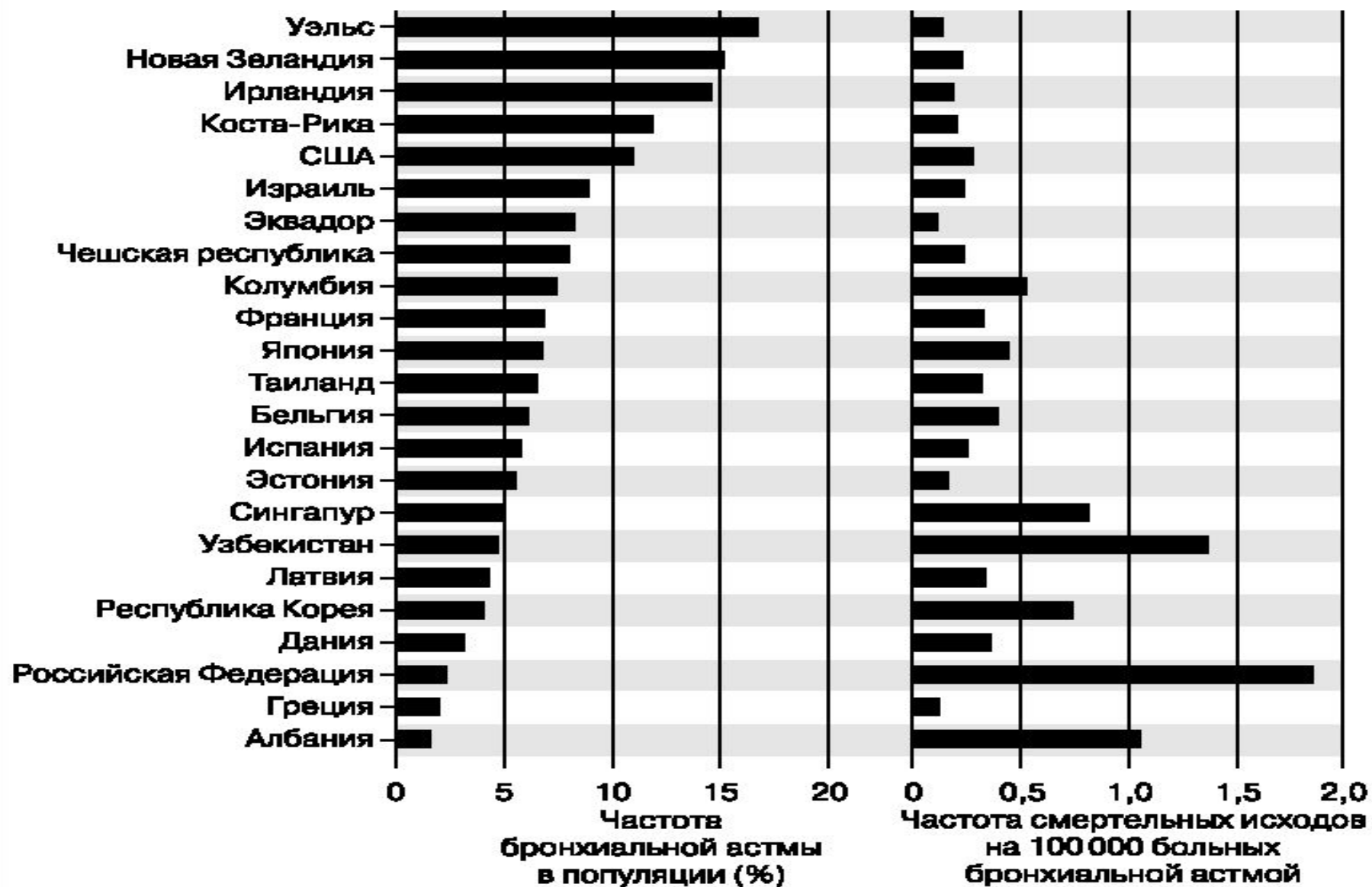


Рисунок приведен с разрешения J. Bousquet.

Факторы риска

Внутренние факторы:

1. **Генетическая предрасположенность**

Изучение генов, связанных с развитием БА, касается 4 ключевых вопросов:

- продукции аллергенспецифических иммуноглобулинов IgE (атопия);
- степени выраженности гиперреактивности дыхательных путей;
- продукции медиаторов воспаления (цитокинов и факторов роста);
- определения соотношения между иммунными реакциями Th1 и Th2-типа

Факторы риска

Внутренние факторы:

2. **Ожирение**

Фактором риска возникновения БА считается также ожирение. Некоторые медиаторы, например лептины, влияют на функционирование дыхательных путей и тем самым повышают вероятность возникновения астмы

Факторы риска

Внутренние факторы:

3.

Пол

Мужской пол является фактором риска развития астмы у детей. До 14-летнего возраста распространенность астмы почти в два раза больше среди мальчиков, чем среди девочек. С возрастом эта разница уменьшается, и среди взрослых БА чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Такие различия связывают с более узким просветом дыхательных путей, повышенным тонусом бронхиального дерева и, возможно, более высоким уровнем IgE у мальчиков

Факторы риска

Внешние факторы:



1.

АЛЛЕРГЕНЫ

помещений: домашние клещи, животные (собаки, коты, мыши и др.), тараканы, грибы (прежде всего плесневые и дрожжевые)

внешние: пыльца, грибы

Связь между контактом с аллергеном и сенсibilизацией зависит от конкретного аллергена, дозы, времени воздействия аллергена, возраста ребенка, а также его генетической предрасположенности.

Для некоторых аллергенов, например клещей домашней пыли и тараканов, частота случаев сенсibilизации прямо пропорциональна количеству контактов с ними

Факторы риска

Внешние факторы:

2.

ИНФЕКЦИИ

Согласно **«гигиенической» гипотезе**, перенесенные в детском возрасте инфекции способствуют развитию иммунной системы ребенка по «неаллергическому» пути, снижая тем самым риск возникновения астмы и других аллергических заболеваний. Хотя многие аспекты этой гипотезы недостаточно изучены, с ее помощью можно объяснить связь между количественным составом семьи, очередностью рождения, посещением дошкольных заведений и риском возникновения астмы.

Факторы риска

Внешние факторы:

2.

ИНФЕКЦИИ

С другой стороны, вирусы могут оказывать влияние на развитие аллергической сенсibilизации:

- При одновременном контакте организма человека с аллергенами и вирусами наблюдается их комплексное взаимодействие (Респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и вирус парагриппа)
- Многие вирусы, повреждая мерцательный эпителий респираторного тракта, увеличивают проницаемость его для аллергенов, токсических веществ, а также увеличивают чувствительность ирритантных рецепторов подслизистого слоя

Факторы риска

Внешние факторы:



3.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

- Профессиональные сенсибилизаторы ответственны за 1 из 10 случаев возникновения БА у взрослых лиц трудоспособного возраста
- К занятиям, связанным с высоким риском развития БА, относятся прежде всего сельскохозяйственные работы, малярное дело, очистительные работы и производство пластмасс (изоцианаты, соли платины, никеля, хрома, латекс, формальдегид; а также сложные продукты животного и растительного происхождения)

Примеры веществ, вызывающих БА у лиц определенных профессий

Пекари	Мука, амилаза
Фермеры-скотоводы	Складские клещи
Производство моющих средств	Ферменты <i>Bacillus Subtiliis</i>
Электропайка	Канифоль (сосновая смола)
Фермеры-растениеводы	Соевая пыль
Пищевое производство	Кофейная пыль, вещества, придающие мягкость мясу, чай, моллюски, амилаза, яичные белки, ферменты поджелудочной железы, папаин
Работники зернохранилищ	Складские клещи, <i>Aspergillus</i> , частицы сорных трав, пыльца амброзии
Работники больниц	Дезинфекционные вещества, латекс, лекарственные препараты
Производство пластмасс	Толуин-диизоцианат, фталък-ангидрид, триметил-ангидрид, акрилаты и др.
Окраска автомобилей	Этаноламин, диизоцианаты

Факторы риска

Внешние факторы:

4. АКТИВНОЕ КУРЕНИЕ

- Табачный дым содержит около 4500 веществ, среди которых более 30 (полициклические углеводороды, окись углерода, окись азота, аммиак и др.) оказывают прямое токсическое и раздражающее действие на слизистую оболочку респираторного тракта – страдает мукоцилиарный клиренс, функции альвеолярных макрофагов, активность лизоцима, возникает гиперсекреция и застой слизи

- Табакокурение при БА ассоциируется с быстро прогрессирующим ухудшением функции легких, более тяжелым течением заболевания, снижением эффективности ингаляционных и системных глюкокортикостероидов, а также ограничением возможностей контроля над астмой

Факторы риска

Внешние факторы:



4.

ПАССИВНОЕ КУРЕНИЕ

- Единственным доказанным и признанным вмешательством, **способным предупредить развитие БА**, является отказ матери от курения во время беременности или после рождения ребенка.^B (рекомендации GINA 2006г.)
- У каждого 4-5 ребенка - пассивного курильщика выявляется **сенсibilизация к экстракту табака**, кроме того у таких детей чаще встречаются другие виды сенсibilизации (пищевая, пыльцевая)

Факторы риска

Внешние факторы:

5. **ЗАГРЯЗНЕНИЕ АТМОСФЕРЫ И ВОЗДУХА ПОМЕЩЕНИЙ**

- Наблюдения показали, что развитие обострений БА зависит от уровня загрязнения атмосферы, что может быть связано с увеличением общего количества аэрополлютантов или наличием специфических аллергенов, к которым чувствительны пациенты с БА.
- Промышленные химические загрязнители, особенно диоксид серы и озон, оказывают непосредственное повреждающее действие на клетки слизистой оболочки респираторного тракта, снижая порог чувствительности к аллергенам и повышая вероятность сенсибилизации
- Подобные связи прослеживаются относительно поллютантов помещений, таких как дым и копоть газового или биомассного топлива, используемого для отопления и охлаждения

Факторы риска

Внешние факторы:

6.

ПИТАНИЕ

- дети, получавшие смеси на основе **коровьего молока** или **белков сои**, имеют более высокий риск возникновения приступов свистящего дыхания в раннем детстве по сравнению с детьми, вскормленными **грудным молоком**
- особенности «западного» питания - **повышенное потребление** обработанных пищевых продуктов, полиненасыщенных жирных кислот класса **омега-6** (содержащихся в маргарине и растительном масле) и **недостаточное потребление антиоксидантов** (в виде овощей и фруктов), полиненасыщенных жирных кислот класса **омега-3** (содержащихся в жирной рыбе), способствуют учащению случаев атопических заболеваний и бронхиальной астмы

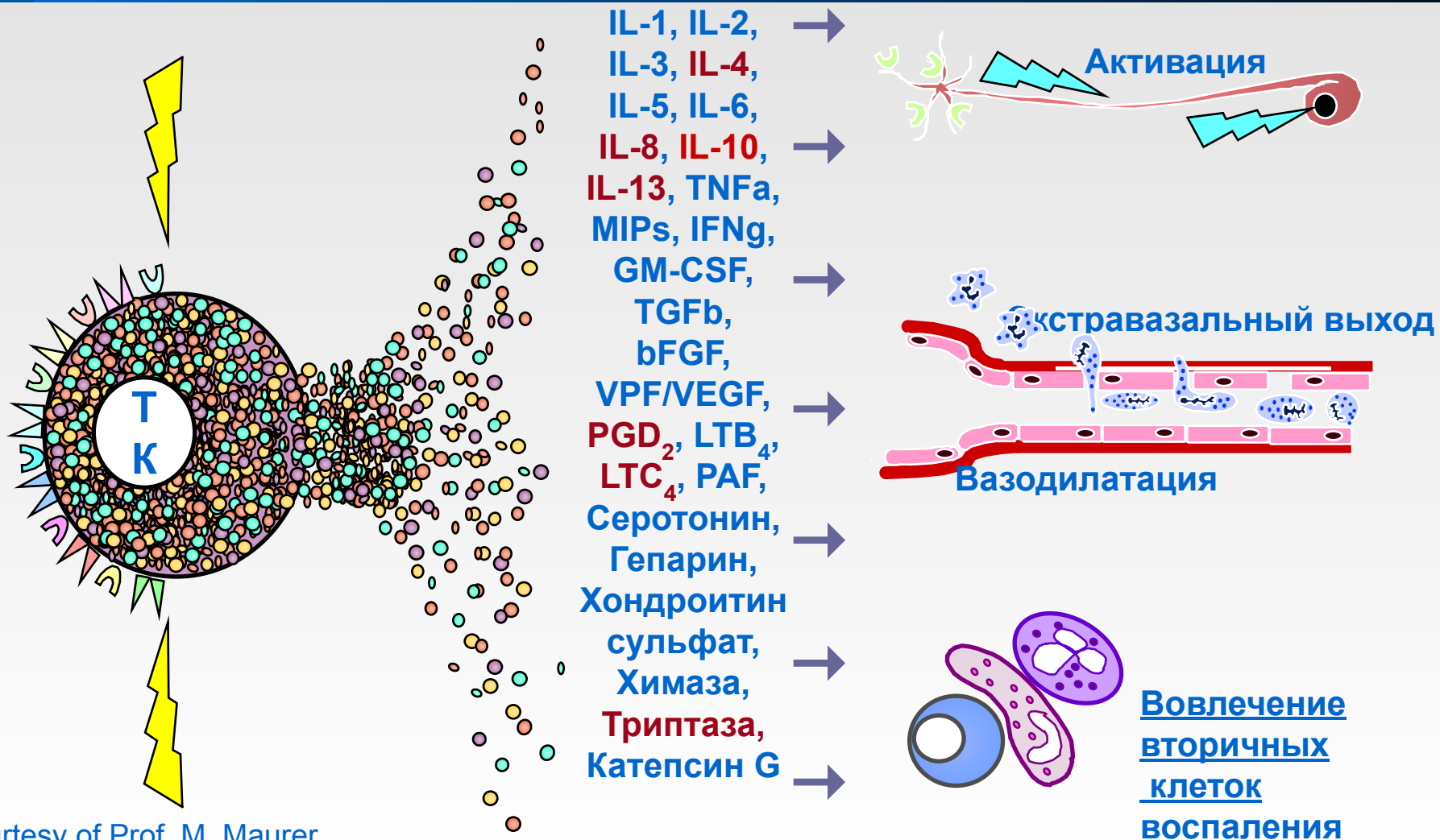
Факторы, которые провоцируют обострение БА (триггеры)

- домашние и внешние аллергены
- воздушные поллютанты
- респираторные инфекции
- физическая нагрузка и гипервентиляция
- изменение погодных условий
- пища, пищевые добавки лекарства
- психо-эмоциональные нагрузки
- курение
- ирританты (домашние аэрозоли, запахи краски и др.)

Патогенез

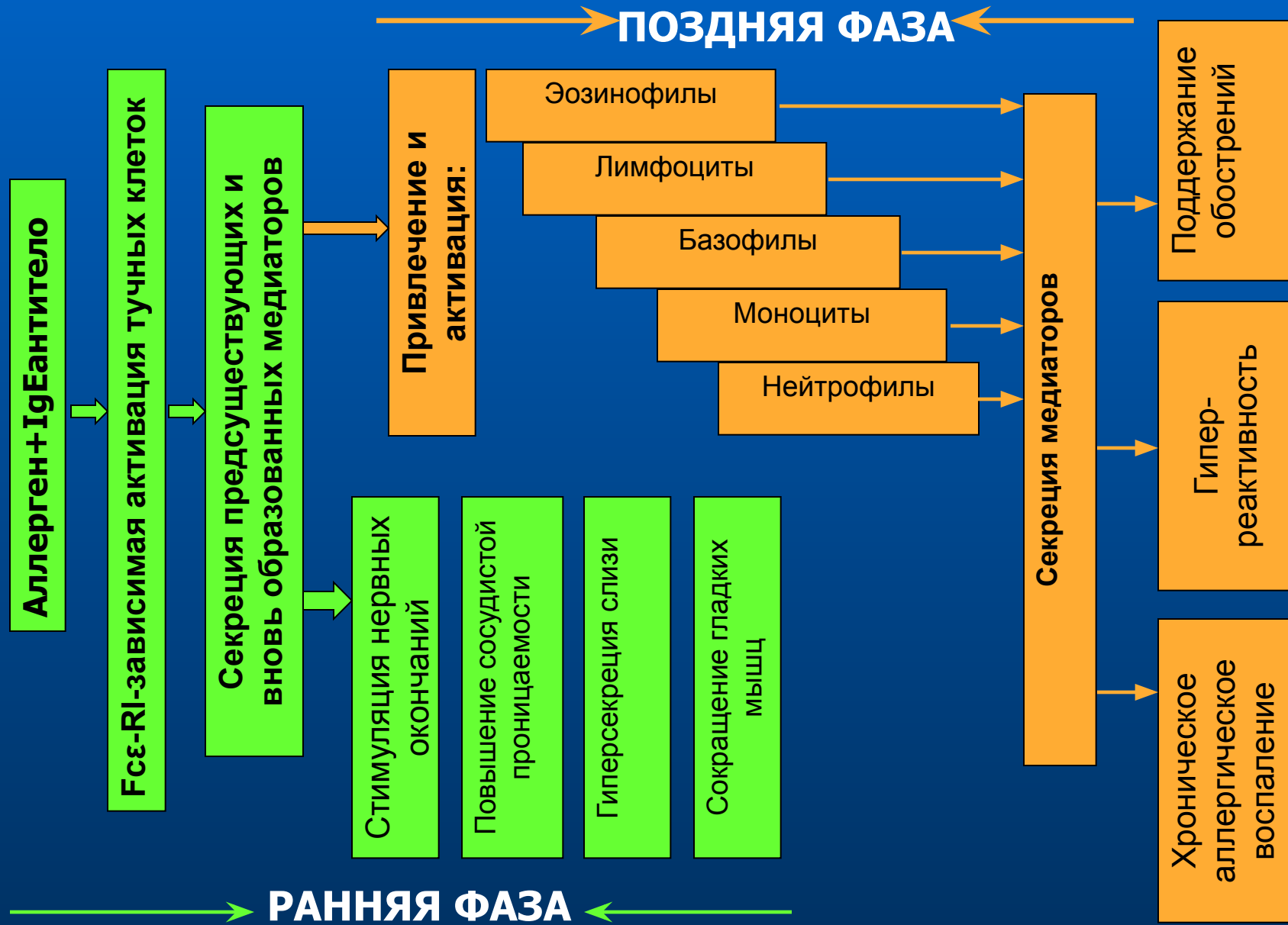
- Спектр клинических проявлений БА чрезвычайно широк, а в патогенез вовлечены разнообразные клеточные структуры, однако **неизменным признаком** заболевания является **воспаление дыхательных путей**
- Наличие персистирующего воспалительного процесса наблюдается даже при БА с эпизодически повторяющимися симптомами
- Характер воспаления сходен у пациентов разных возрастов и при всех клинических формах астмы (аллергической, неаллергической, аспириновой).

Тучные клетки



Courtesy of Prof. M. Maurer.

ЗВЕНЬЯ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ФАЗЫ IGE-ОПОСРЕДОВАННОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

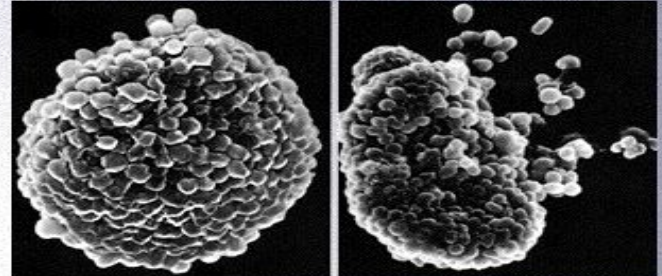


Патогенез

Клетки, участвующие в воспалении дыхательных путей при БА

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ

- Активируются аллергенами через рецепторы к IgE, а также вследствие воздействия осмотических стимулов (например, при бронхоконстрикции, индуцированной физической нагрузкой).
- При активации выделяют медиаторы, оказывающие **бронхоконстрикторный эффект**: гистамин, цистеиниловые лейкотриены (ЛТС₄ и ЛТВ₄), простагландин D₂ и цитокины (ИЛ4, ИЛ5, ФНО-α), **опосредующие развитие аллергического воспаления**, а также **факторы хемотаксиса** для **эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов**



The electron micrograph on the left shows mast cells in the resting state, with the cell on the right in a state of active degranulation. (Courtesy of Dr D Lawson.)

Патогенез

Клетки, участвующие в воспалении дыхательных путей при БА

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**

Патогенез

Клетки, участвующие в воспалении дыхательных путей при БА

T-ЛИМФОЦИТЫ - выделяют специфические цитокины, например **интерлейкин (IL)-4, IL-5, IL-9 и IL-13**, которые ответственны за **развитие эозинофильного воспаления и регуляцию продукции IgE** В-лимфоцитами. Возрастание активности Th2-клеток предположительно обусловлено уменьшением количества регуляторных T-лимфоцитов, в норме подавляющих их функции.

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ **захватывают аллергены** с поверхности дыхательных путей и мигрируют в региональные лимфатические узлы, где при взаимодействии с регуляторными T-лимфоцитами **стимулируют дифференциацию лимфоцитов в Th₂-клетки.**

Патогенез

Клетки, участвующие в воспалении дыхательных путей при БА

МАКРОФАГИ - **активируются аллергенами** опосредованно через низкоаффинные рецепторы к IgE и **выделяют медиаторы и цитокины, усиливающие воспалительный ответ** (ИЛ6, ИЛ8 ГМ-КСФ, ЛТВ4, LTC4, ФАТ, активные формы кислорода, нейтральные протеазы и др.), а ЛТВ4 и ФАТ являются хемоаттрактантами для эозинофилов и участвуют в их активации

НЕЙТРОФИЛЫ

- Перемещение нейтрофилов в слизистую оболочку бронхов происходит в результате хемотаксической активности ФВТ, ЛТВ4 и ИЛ8 увеличение числа связывают также с терапией глюкокортикостероидами
- Активация нейтрофилов сопровождается гиперпродукцией активных форм кислорода, вызывающих развитие бронхоспазма, а также

Патогенез

Структурные клетки дыхательных путей, участвующие в патогенезе БА

Эпителиальные клетки дыхательных путей в ответ на различные факторы внешней среды (вирусная инфекция, аэрополлютанты) экспрессируют множество различных медиаторов белковой и липидной природы.

Клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей продуцируют сходные с эпителиальными клетками воспалительные белки.

Эндотелиальные клетки способствуют миграции клеток воспаления из кровеносного русла в дыхательные пути, экспрессируя на своей мембране специфические адгезивные молекулы: P-селектин, E-селектин (ELAM-1), молекул межклеточной адгезии (CD54, ICAM-1) и адгезии сосудистой стенки (VCAM-1)

Патогенез

Структурные клетки дыхательных путей, участвующие в патогенезе БА

Фибробласты и миофибробласты вырабатывают вещества – компоненты соединительной ткани, такие как коллагены и протеогликаны, и таким образом участвуют в ремоделировании дыхательных путей.

Нервные клетки также вовлечены в патогенез БА. Рефлекторный запуск холинергических механизмов является причиной бронхokonстрикции и секреции слизи. Активация чувствительных нервов медиаторами воспаления, в том числе нейротрофинами, рефлекторно приводит к возникновению кашля и чувству стеснения в груди. Из окончаний чувствительных нервов также могут выделяться нейропептиды, обладающие бронхokonстрикторным действием (субстанция Р)

Патогенез

Ключевые медиаторы воспаления при БА

известно более 100 различных медиаторов, принимающих участие в процессах воспаления при астме

- Хемокины, экспрессированные главным образом на эпителии, участвуют в вовлечении клеток воспаления в дыхательные пути.
- **Эотаксин** оказывает влияние преимущественно на эозинофилы,
- Хемокины, регулируемые тимусом (**TARC**), и хемокины, выделяемые макрофагами (**MDC**), стимулируют миграцию Th₂-клеток

Патогенез

Ключевые медиаторы воспаления при БА

- Цистеиниловые лейкотриены, продуцируемые в основном тучными клетками и эозинофилами, являются медиаторами воспаления и способны оказывать мощный бронхоконстрикторный эффект. С угнетением выработки именно этих медиаторов связано улучшение функции легких, а также уменьшение выраженности симптомов у пациентов с БА.

Патогенез

Ключевые медиаторы воспаления при БА

- **Цитокины** стимулируют развитие воспалительной реакции, определяя таким образом тяжесть 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-

Патогенез

Ключевые медиаторы воспаления при БА

- **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. В последнее время определение содержания NO в выдыхаемом воздухе широко используется для контроля эффективности лечения БА, поскольку результаты исследований показали связь NO с наличием воспаления у больных астмой.
- **Простагландин D₂** выделяется в основном тучными клетками и участвует в бронхоконстрикции и вовлечении Th₂-клеток в дыхательные пути.

Патогенез

Структурные изменения дыхательных путей

- 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

Патогенез

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.

Патогенез

Структурные изменения дыхательных путей

- 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 сосудисто-эндотелиального 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

Патогенез

Патофизиологические изменения

Сужение просвета дыхательных путей, связано с влиянием нескольких факторов:

1. 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.

Патогенез

Патофизиологические изменения

- 2. 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.
- 3. 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
- 4. Повышенная секреция слизи** и наличие воспалительного экссудата приводят к закрытию просвета бронхов

Патогенез

Гиперреактивность дыхательных путей -

- характерное функциональное нарушение при БА – служит причиной сужения дыхательных путей у пациентов с БА в ответ на стимулы, которые не представляют опасности для здоровых людей.
- Гиперреактивность связана как с воспалением, так и с компенсаторными реакциями на повреждение и может быть частично обратима с помощью терапии.
- Ее механизмы до конца не изучены

Патогенез

Механизмы гиперреактивности дыхательных путей

1. Чрезмерное сокращение гладкой мускулатуры бронхов в результате увеличения размера и/или сократительной способности гладкомышечных клеток
2. Разобщение процесса сокращения мышц вследствие воспалительных изменений стенки дыхательных путей
3. Утолщение стенок дыхательных путей за счет отека и структурных изменений.
4. Стимуляция окончаний чувствительных нервов медиаторами воспаления

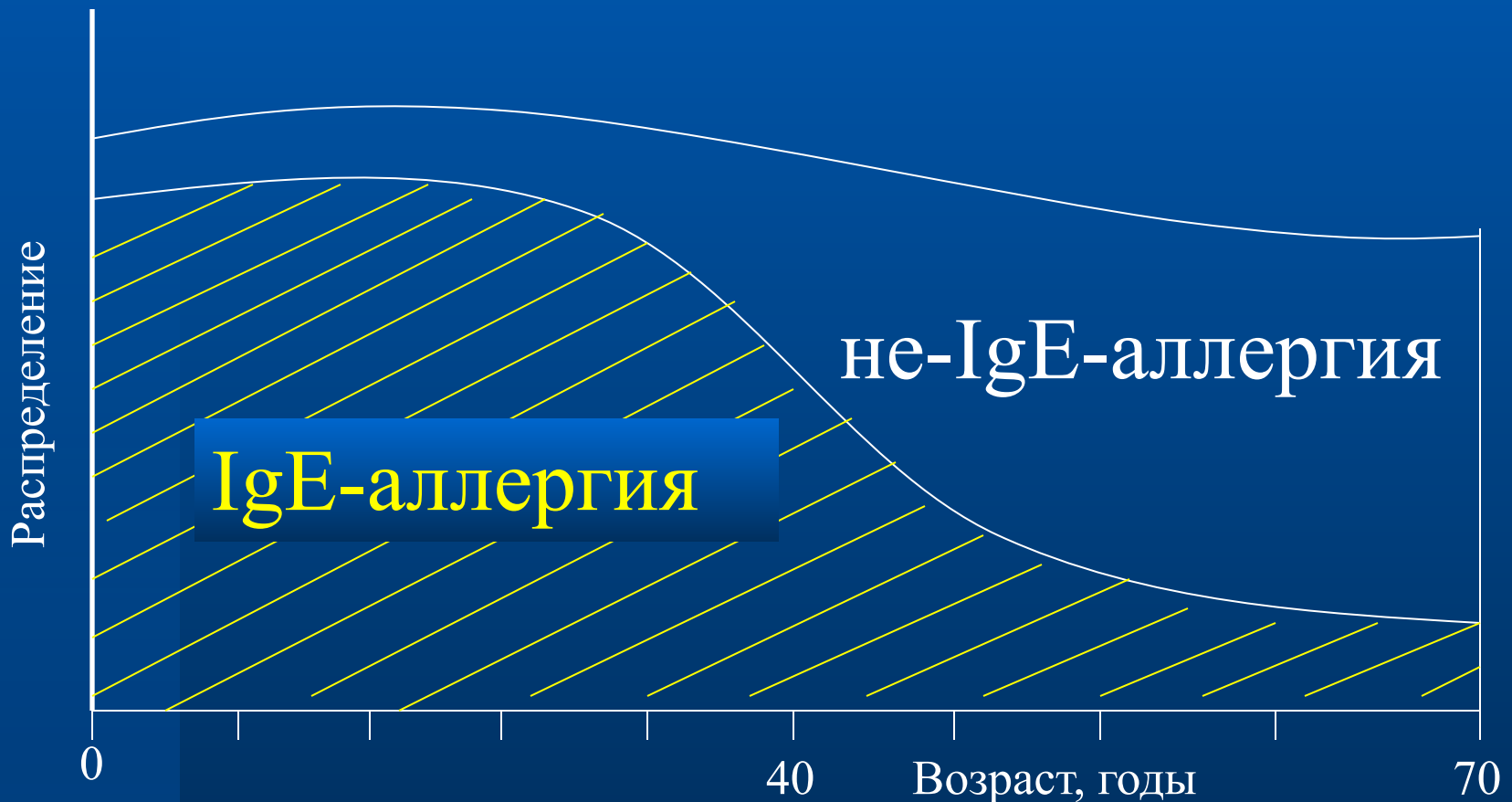
Классификация Формы заболевания



МКБ-10

- J45.0 – Астма с преобладанием аллергического компонента
- J45.1 - Неаллергическая астма
- J45.8 – Смешанная астма
- J45.9 – Астма неуточненная
- J46 – Астматический статус

Распределение IgE и не IgE-опосредованных заболеваний



Классификация Тяжесть заболевания

<ul style="list-style-type: none"> - Симптомы реже 1 раза в неделю - Короткие обострения - Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц - ОФВ1 или ПСВ >80% от долж. - Суточная вариабельность ПСВ или ОФВ1 <20% 	<ul style="list-style-type: none"> - Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день - Обострения снижают физическую активность и сон - Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц - ОФВ1 или ПСВ >80% от долж. - Суточная вариабельность ПСВ или ОФВ1 20-30% 	<ul style="list-style-type: none"> - Ежедневные симптомы - Обострения снижают физическую активность и сон - Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю - Ежедневное использование В2-агонистов - ОФВ1 или ПСВ 60-80% от долж. - Суточная вариабельность ПСВ или ОФВ1 >30% 	<ul style="list-style-type: none"> - Ежедневные симптомы - Частые обострения - Частые ночные симптомы - Ограничение физической активности - ОФВ1 или ПСВ <60% от долж. - Суточная вариабельность ПСВ или ОФВ1 >30%
<p>Легкая интермиттирующая БА</p>	<p>Легкая</p>	<p>Средней степени тяжести</p>	<p>Тяжелой степени тяжести</p>
<p>Персистирующая БА</p>			

ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРАТЕГИИ GINA (2006)

Классификация астмы по степени тяжести с выделением интермиттирующей, легкой хронической, умеренной хронической и тяжелой хронической форм *рекомендуется в настоящее время только для исследовательских целей*

Предложение GINA 2006
классифицировать астму в
зависимости от степени контроля над
заболеванием:

- Контролируемая
- Частично контролируемая
- Неконтролируемая астма

*Поскольку степень тяжести астмы
определяется не только
характером самого заболевания, но
и ответом на лечение*

Критерии контроля над БА: GINA 2006 - GINA 2002

Проявления БА	GINA 2002	GINA 2006		
		Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Симптомы в дневные часы	Минимально выражены (в идеале отсутствуют)	Нет (2 раза в неделю или реже)	Чаще, чем 2 раза в неделю	Три и более признаков частично контролируемой астмы имеются на протяжении недели*
Симптомы ночью	-	нет	любые	
Обострения БА	Нетяжелые, редко	нет	1 и более в год	
Потребность в ингаляционных бронхолитиках	Минимальны (в идеале отсутствует)	Нет (2 раза в неделю или реже)	Чаще, чем 2 раза в неделю	
Ограничение активности	нет	нет	любые	
ПСВ	Сут. вариации <20%	норма	<80% от долж	
Обращения за неотложной помощью	нет	Данный показатель не учитывается		

* - согласно определению, неконтролируемое течение БА на протяжении недели рассматривается как обострение БА

Классификация

Фазы течения заболевания

- Обострение

Анализ, проведенный по материалам исследований FACET и INSPIRE, показал,

- ▣ что увеличение потребности в ингаляциях бронхолитиков является наиболее ранним симптомом обострения БА.
- ▣ **В целом для развития обострения БА требуется около 5 суток.**
- ▣ Быстрое и значительное увеличение объема противовоспалительной терапии одновременно с появлением первых симптомов (этот короткий период времени получил образное название «окна возможностей») способно предотвратить развитие обострения БА

- Ремиссия

Под обострением астмы понимается (GINA-2006)

не только быстрое и значительное ухудшение состояния больного, но и **отсутствие контроля над астмой в течение недели** (любые 3 из перечисленных ниже признаков):

- **появление симптомов в дневные часы хотя бы 3 дня в неделю,**
- все случаи, при которых заболевание ограничивает повседневную активность больного,
- **все случаи пробуждения ночью из-за симптомов БА,**
- потребность в ингаляциях SABA хотя бы 3 дня в неделю,
- **снижение ПСВ/ОФВ1 ниже 80% от должного.**

Диагностика

Бронхиальная астма – диагноз клинико-функциональный

I. Анамнез

Необходимо уточнять

- Последовательность возникновения симптомов: кашель – хрипы в грудной клетке – удушье – кашель – отхождение вязкого бронхиального секрета
- Наличие эпизодов свистящего дыхания, особенно в ночное время

Необходимо выявлять

- Генетическую предрасположенность – аллергические заболевания близких родственников
- Факторы риска (внешние и внутренние)
- Эффективность и переносимость ранее назначенной противоастматической терапии

Диагностика

II. Объективное обследование

- 1. В период ремиссии** и при отсутствии осложнений никаких отклонений от нормы может не отмечаться
- 2. При некомпенсированном течении** заболевания могут отмечаться:
 - Увеличение частоты дыхания и ЧСС
 - Подъем АД
 - Участие в акте дыхания вспомогательных дыхательных мышц
 - Уменьшение подвижности нижнего края легких
 - При перкуссии – коробочный звук
 - При аускультации – жесткое дыхание, сухие свистящие хрипы разных тонов (преимущественно на выдохе). При значительной обструкции – стертая картина: ослабленное дыхание и отсутствие хрипов в легких
 - Бронхиальный секрет носит слизистый или слизисто-гнойный характер и может быть водянистым или вязким вплоть до образования слепков

Диагностика

III. Лабораторное обследование

- Общий анализ крови (возможно наличие эозинофилии в период обострения)^D
- Общий анализ мокроты (возможно наличие эозинофилии, спиралей Куршмана, кристаллов Шарко-Лейдена)^D
- Бактериологическое исследование мокроты и определение чувствительности микрофлоры дыхательных путей к антибиотикам^D

Дополнительные лабораторные исследования (по показаниям)

- Исследование газового состава артериальной крови (снижение p_aO_2 , снижение или повышение p_aCO_2)
- pH крови обычно в норме, реже развивается алкалоз. В тяжелых случаях развивается метаболический и респираторный ацидоз
- Определение белковых фракций в сыворотке крови
- Определение концентрации кортизола, АКТГ – для больных, получающих кортикостероиды системного действия

Диагностика

IV. Аллергологическое обследование

- **Обязательное**

- Кожные пробы с аллергенами (простота, низкая стоимость, высокая чувствительность)

- **Дополнительное**

- Провокационные ингаляционные тесты с аллергенами
- Тесты на наличие лекарственной непереносимости
- Определение уровня общего IgE и специфических IgE в сыворотке крови (радиоаллергосорбентный тест и иммуноферментный анализ)

Диагностика

IV. Инструментальные исследования (обязательные)

1. Исследование ФВД —

проводят с целью выявления обратимой бронхиальной обструкции для подтверждения DS БА, степени обструктивных нарушений, оценки результатов провокационных тестов, оценки эффективности проводимой терапии

- **Пикфлуометрия** – измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) 2 раза в сутки при помощи пикфлуометра

Для БА характерно:

- Снижение ПСВ
- Увеличение ПСВ на 15% и более после ингаляции бронхолитика
- Суточная вариабельность ПСВ более 20%

Пикфлоуметрия



	S	M	T	W	T	F	S
600							
500							
400							
300							
200							
100							
0							



JOHN A. CRAIG
C. Machado

Диагностика

IV. Инструментальные исследования

□ СПИРОМЕТРИЯ

Наиболее информативные показатели ФВД :

ОФВ₁ - объем воздуха, который может выдохнуть человек за первую секунду при форсированном выдохе

ФЖЕЛ — максимальный объем воздуха, который может выдохнуть человек после форсированного выдоха

Индекс Тиффно - соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. По индексу Тиффно проводят определение степени бронхиальной обструкции:

Норма -70%

I степень – 70-50%

II степень – 50-35%

III степень – менее 35%

Диагностика

IV. Инструментальные исследования

□ СПИРОМЕТРИЯ

Для БА характерно:

- Снижение ОФВ1 и ФЖЕЛ (обструктивный тип нарушений ФВД)
- Увеличение ОФВ1 на 12% и более спонтанно либо после ингаляции бронходилататора или пробной терапии ИГКС (обратимость бронхиальной обструкции)

ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРАТЕГИИ GINA (2006)

NB Для диагностики и мониторинга по-прежнему рекомендуется оценка функции легких с помощью спирометрии и измерение пиковой скорости выдоха, однако **ключевым параметром** для диагностики и оценке степени контроля над астмой признан **показатель** **вариабельности** **бронхиальной** **проходимости**

Диагностика

IV. Инструментальные исследования

□ СПИРОМЕТРИЯ

Дополнительные показатели:

- **Средняя объемная скорость выдоха (СОС₂₅₋₇₅)**. Показатель особенно важен для оценки состояния мелких бронхов
- **Максимальный поток в середине форсированного выдоха (МОС₅₀)**
- **Сопротивление дыхательных путей**. Может быть повышено, снижается после применения бронходилтаторов не менее чем на 35%
- **Жизненная емкость легких (ЖЕЛ)** снижается во время приступа и при длительном течении БА

Диагностика

IV. Инструментальные исследования

□ **Бронхомоторные тесты**

- **Тест с бронхолитиками (сальбутамолом, фенотеролом)**

ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ОБРАТИМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ:

- Доза сальбутамола 400 мг аэрозоля или 2,5 мг препарата через небулайзер
- Прирост ОФВ1 И ПСВ более 15% - положительный результат (обратимость обструкции)
- В случае легкой БА или адекватной базисной терапии показатели могут не изменяться

Диагностика

□ Бронхомоторные тесты

- **Тест с бронхоконстрикторами (ацетилхолином, карбахолом, гистамином):**
 - **Тест проводят** для подтверждения диагноза БА в случае нормальных показателей ФВД.

Регистрируют скорость нарастания бронхиальной обструкции, которая отражает степень реактивности бронхов.

При ОФВ! Менее 80% тест противопоказан

- **Тест считают положительным при снижении ОФВ1 на 20% и более**
- **Положительный тест не всегда указывает на наличие БА**
 - может отмечаться при бронхиальной обструкции не связанной с БА: муковисцидоз, БЭБ. ХОБЛ.
 - **1-7% общей популяции имеют** повышенную реактивность дыхательных

Диагностика

IV. Инструментальные исследования

□ РЕНТГЕНОГРАФИЯ ОГК

- Метод малоинформативен для диагностики БА.

Используется для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями дыхательной системы, выявления осложнений БА (эмфиземы, пневмосклероза, ателектазов и пр.), а также обнаружения деформаций грудины, кифоза грудного отдела позвоночника

- **В момент приступа могут регистрироваться:**

- Признаки острой эмфиземы
- Фиксация грудной клетки в инспираторной позиции
- Горизонтальное расположение ребер, расширение межреберных промежутков, низкое стояние диафрагмы

Диагностика

✓ Инструментальные исследования

✓ РЕНТГЕНОГРАФИЯ ОКОНОСОВЫХ ПАЗУХ

Позволяет выявить патологию, которая нередко сопутствует БА (ринит, синусит, а также полипоз носа и пазух – один из компонентов астматической триады)

✓ ЭКГ

При тяжелом течении БА, при сочетании БА с хроническим бронхитом, для дифференциальной диагностики БА с заболеваниями ССС, а также изменений со стороны сердца при БА (легочное сердце, СН, дистрофия миокарда)

✓ БРОНХОСКОПИЯ

при необходимости дифференциальной диагностики с другими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей

Дифференциальный диагноз

- гипервентиляционный синдром и панические атаки
- обструкция верхних дыхательных путей и аспирация инородных тел
- дисфункция голосовых связок
- другие обструктивные заболевания легких, в особенности ХОБЛ
- необструктивные заболевания легких (например пневмония, бронхиолит, бронхоэктазы, ТЭЛА, аллергический бронхолегочный аспергиллез, экзогенный аллергический альвеолит, муковисцидоз, саркоидоз и др.)
- нереспираторные заболевания (например левожелудочковая недостаточность)

Дифференциальная диагностика БА и ХОБЛ

Дифференциальный признак	БА	ХОБЛ
Аллергия	Характерна	Иногда
Кашель	приступообразный	Постоянный, разной интенсивности
Одышка	приступы экспираторной одышки, удушье	одышка постоянная, без резких колебаний выраженности
Вариабельность ОФВ1	да	редко
Бронхиальная обструкция	обратимая	обратимость не характерна
Прогрессивное ухудшение ф-ции легких	нет	дДа
Эозинофилия крови и мокроты	характерна	не характерна
Свистящее дыхание	да	выявляется реже
Бронхиальная гиперреактивность	да	выявляется реже
Возраст	Дебют чаще до 30-40 лет	40 лет и старше
Курение в анамнезе	иногда	почти всегда
Резкое обострение	часто	редко

ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

Рекомендации GINA, пересмотр 2006 г

концептуальная цель в лечении БА – достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием

Под контролем БА подразумевают:

- отсутствие (дважды или менее в неделю) дневных симптомов;
- отсутствие ограничения физической активности в течение дня;
- отсутствие симптомов астмы, приводящих к ночным пробуждениям;
- отсутствие (дважды или менее в неделю) необходимости в применении средств симптоматической терапии;
- нормальные или близкие к нормальным показатели легочной функции;
- отсутствие обострений

схема ведения пациентов

Рекомендации GINA, пересмотр 2006 г

1. Развитие партнерских отношений между врачом и пациентом.
2. Идентификация и снижение влияния факторов риска.
3. Оценка состояния пациента, его лечение и последующее наблюдение.
4. Лечение осложнений БА.
5. Терапия БА на фоне других заболеваний и состояний.

ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРАТЕГИИ GINA (2006)

1. Доказано, что клинические проявления астмы – любые симптомы, нарушения сна, ограничения повседневной активности, нарушения функции легких – **можно успешно контролировать при правильно подобранном лечении**

2. Обновленные данные по эпидемиологии астмы позволяют сделать вывод о том, что затраты на лечение и профилактику астмы могут показаться высокими как для каждого отдельного больного, так и для общества в целом, но затраты, связанные с неправильным лечением, окажутся несравнимо выше

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БА

I. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС)

Рекомендуются как препараты первой линии терапии

- **Обладают** противовоспалительным действием, влияя на
 - Раннюю фазу (тормозят продукцию метаболитов арахидоновой кислоты, дегрануляцию тучных клеток) и
 - Позднюю фазу (уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов и хемотаксических факторов) аллергической реакции

- **Увеличивают** количество активных β -адренорецепторов, восстанавливая чувствительность к β_2 -агонистам

□ **Восстанавливаются** по силе действия, биодоступности и средствам

Ингаляционные препараты для лечения БА представлены в виде:

- дозирующих аэрозольных ингаляторов (ДАИ),
- активируемых дыханием ДАИ,
- дозирующих порошковых ингаляторов (ДПИ),
- ингаляторов типа «soft mist» - новое устройство без пропеллентов, создающее медленно перемещающееся и долго сохраняющееся «облачко» мелкодисперсных частиц (менее 5,8 мкм) раствора,
- растворов для небулайзерной терапии (так называемых «влажных» аэрозолей*).

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС)

□ **Беклометазон дипропионат**

- Беклазон Эко Легкое дыхание 50, 100, 250 мкг
- Беклождет 250мкг
- Кленил 50, 250 мкг

□ **Будесонид**

- Бенакорт 200, 250, 500 мкг
- Пульмикорт 100, 200 мкг; суспензия для небулизации 0,25 мг/1мл; 0,5 мг/1 мл

□ **Флутиказон**

- Фликсотид 50, 100, 125, 250. 500 мкг



Эквивалентные дозы иГКС

Препарат	Суточная доза, мкг		
	низкая	средняя	высокая
Беклометазона дипропионат	200–500	>500–1000	>1000–2000
Будесонид*	200–400	>400–800	>800–1600
Флутиказон	100–250	>250–500	>500–1000
Циклесонид*	80–160	>160–320	>320–1280
Мометазон*	200–400	>400–800	>800–1200

* Препарат можно применять 1 раз в сутки при нетяжелой БА.

Ингаляционные кортикостероиды (GINA 2006)

- ✓ Основной эффект ИГКС у взрослых достигается при применении сравнительно низких доз, эквивалентных 400 мкг будесонида в сутки
- ✓ Увеличение доз до высоких обеспечивает лишь небольшое возрастание эффективности, но повышает риск побочных эффектов
- ✓ Для того чтобы достигнуть контроля над клиническими проявлениями заболевания, предпочтительнее добавить препарат другого класса лекарственных средств, контролирующего течение заболевания, а не увеличивать дозу ИГКС.
- ✓ Существует выраженная индивидуальная вариабельность ответа на ИГКС
- ✓ Курение табака уменьшает чувствительность к ИГКС, поэтому курящим пациентам может потребоваться назначение более высоких доз препаратов

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

II. Системные глюкокортикостероиды (СКС)

Применяются в виде двух режимов:

1. Поддерживающая доза СКС (5 степень лечения)

- Должна быть минимальной, так как их прием связан с высоким риском побочных эффектов. Оптимальная поддерживающая доза системных ГКС – 7,5-10 мг преднизолона в сутки
- Пациенты постоянно принимающие СКС, должны быть расценены как страдающие тяжелой гормонозависимой БА, и им должны быть назначены высокие дозы иГКС
-

2. Короткие курсы СКС могут быть назначены при

обострении БА на любой степени лечения по схеме 0.5

III. β_2 -агонисты длительного действия

Обладают

- бронходилатирующим эффектом продолжительностью 12 часов,
- подавляет раннюю и позднюю фазы аллергической реакции, уменьшают гиперреактивность бронхов, уменьшают повреждение эпителия дыхательных путей, улучшают мукоцилиарный клиренс
- обеспечивают лучший контроль симптомов и функциональных легочных показателей,
- улучшают качество жизни больных БА

III. β_2 -агонисты длительного действия

1. Сальметерол -

- Серевент (ДАИ 25 мкг, пор/инг 50 мкг - диски)

2. Формотерол –

- Форадил (пор/инг 12 мкг),

- Оксис (пор/инг 4,5 мкг, 9 мкг)

- Атимос (ДАИ 12 мкг)

IV. Комбинированная терапия (иГКС+ пролонгированный β 2-адреномиментик)

Возможна в 2-х режимах:

1. При недостаточном контроле симптомов БА возможно **добавление** к применяемой дозе иГКС пролонгированного β 2-адреномиментика
2. Назначение **комбинированных препаратов** (2 препарата в одном ингаляторе – иГКС+ пролонгированные β 2-агонисты)

Одновременное назначение двух препаратов (**иГКС+ пролонгированный β 2-адреномиментик**) обеспечивает их синергизм и потенцирует эффект каждого из них
(«спаринг»-эффект)

IV. Комбинированная терапия (иГКС+ пролонгированный β 2-адреномиметик)

1. Серетид — Сальметрол+Флутиказон

- ДАИ 25/50, 25/125, 25/250 мкг
- Мультидиск 50/100, 50/250, 50/500 мкг

2. Симбикорт — Формотерол+Будесонид

- Турбухалер 4 5/80 4 5/160 мкг

Преимущества комбинированной терапии

Добавление формотерола:

- к низким дозам иГКС - снижает число обострений на 26%
- к высоким дозам иГКС – снижает число обострений на 63%

Для сравнения:

- Повышение дозы иГКС в 4 раза снижает число обострений на 49%

Стратегии комбинированной терапии

(иГКС+ пролонгированный β 2-адреномиментик)

1. Терапия фиксированными дозами

- стартовая терапия комбинированным препаратом с увеличением дозы до достижения полного контроля астмы и продолжение лечение в прежнем объеме для поддержания контроля

2. Концепция гибкого дозирования

- терапия с плавным изменением дозы комбинированного препарата в зависимости от уровня контроля астмы: «ступень вверх» при учащении симптомов, «ступень вниз» при их урежении. Наиболее эффективна при применении препарата

Симбикорт

V. Ингаляционные β 2-агонисты короткого действия

Препараты применяют на любом этапе лечения БА с целью купирования бронхоспазма и восстановления проходимости дыхательных путей – «по потребности»

1. Сальбутамол

- **Сальбутамол** ДАИ 100 мкг, **Вентолин** ДАИ 100 мкг, р-р для небулизаций 2.5 мг/2,5 мл, **Асталин** – ДАИ 100 мкг, **Сальбен** – ДПИ 200 мкг, **Саламол Эко** – ДАИ 100 мкг, **Саламол** – р-р для небулизаций 2,5 мг/2,5 мл, **Сальгим** – р-р для небулизаций 1 мг/мл, 10 мл

2. Фенотерол

- **Беротек** – ДАИ 100 мкг, р-р для небулизаций 1 мг/л, 20 мл

VI. М-холинолитики

Являются препаратами второго ряда и могут применяться при непереносимости β 2-агонистов или совместно с ними для усиления эффекта

1. Ипратропия бромид

- **Атровент** ДАИ 20 мкг, р-р для небулизаций 250 мкг/мл, 20 мл

2. Тиотропия бромид (продленного действия – 24ч.)

•

VII. Комбинированные бронхолитические препараты

- **Беродуал (атровент+беротек)** ДАИ 20/50 мкг, р-р для небулизаций 250 /500мкг/мл, 20 мл

VIII. Метилксантины

Обладают бронхорасширяющим и слабым противовоспалительным действием. Имеют **высокий риск побочных эффектов** (тошнота, рвота, тахикардия, нарушения сердечного ритма, дрожь в руках, судороги) и **менее эффективны** чем β_2 -агонисты длительного действия

1. Теофиллин

- **Теопэк** - табл 100, 200, 300 мг (12 часов), **Теотард** – табл 200, 350, 500 мг (12 часов), **Теостат** – табл 100, 300 мг (12 часов), **Эуфилонг** – табл. 250, 375 мг (24 часа)

2. Аминофиллин

- **Эуфиллин** – р-р для инъекций 2,4% - 5, 10 мл; 24%-1мл

IX. Антилейкотриеновые препараты

1. Антагонисты лейкотриеновых LTC₄-, LTD₄-, LTE₄-рецепторов:

- Подавляют сократительную активность гладкой мускулатуры дыхательных путей
 - Предотвращают вызываемые лейкотриенами эффекты: повышение проницаемости сосудов, миграцию клеток поздней фазы аллергического воспаления в дыхательные пути
 - Снижает содержание клеточных и внеклеточных факторов воспалительной реакции в дыхательных путях, индуцированной антителами
- **Монтелукаст – Сингуляр**, табл. 5, 10 мг.
 - **Пранлукаст**
 - **Зафирлукаст – Аколат**, табл. 20, 40 мг.

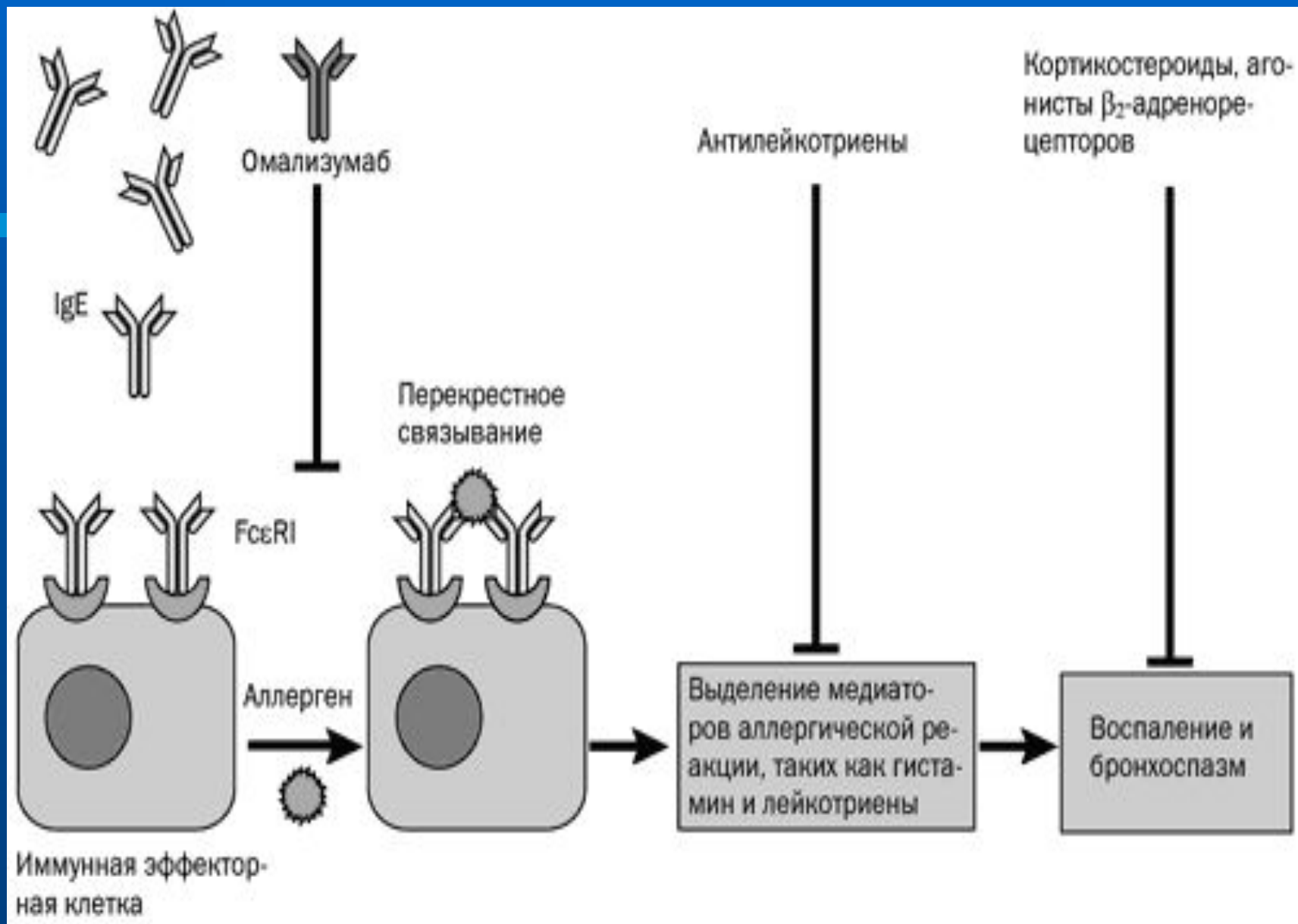
2. Блокаторы синтеза лейкотриенов

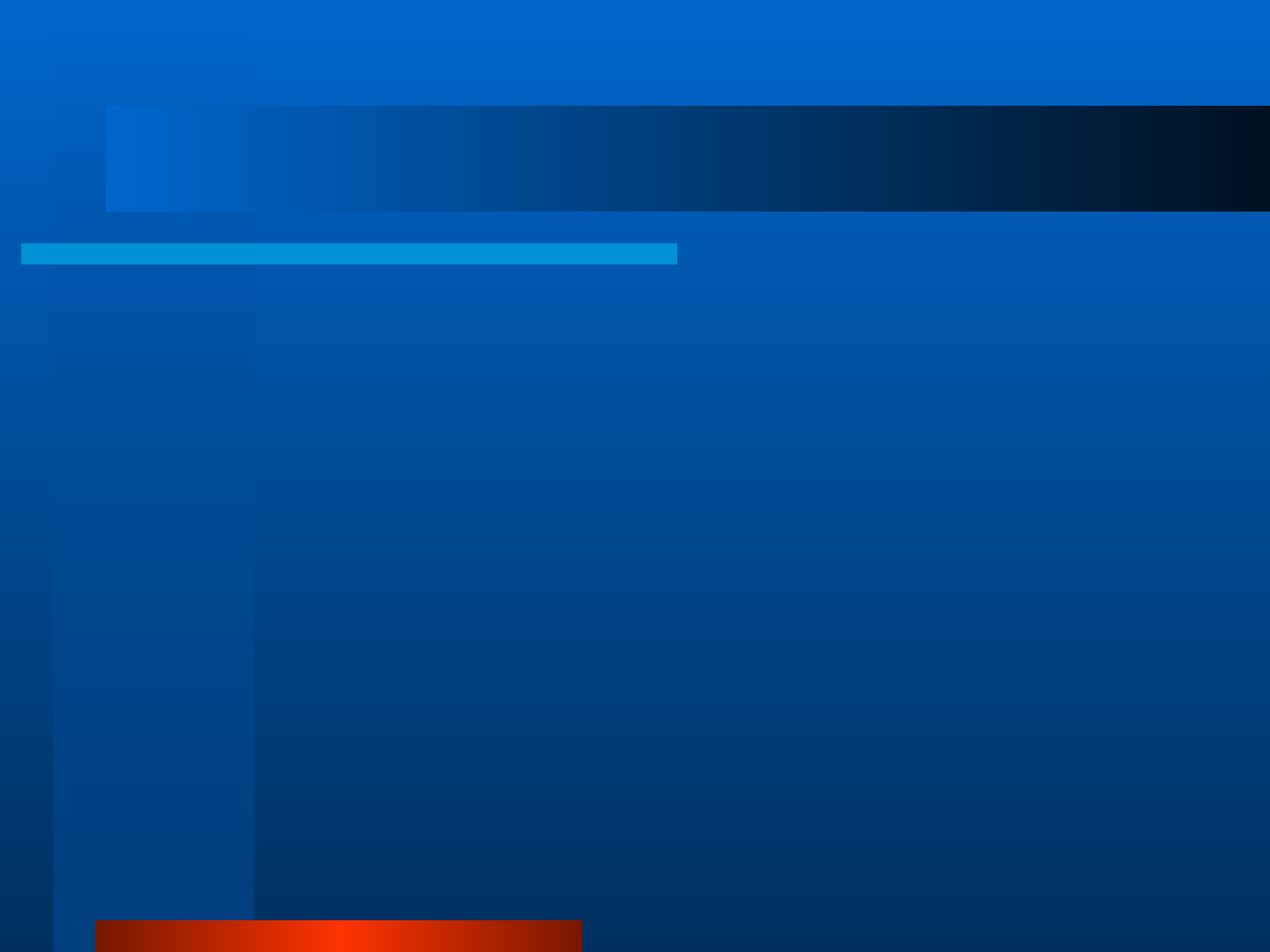
Х. Анти- IgE препараты

Омализумаб

– моноклональные гуманизированные анти-IgE-антитела

- Способны связывать свободный IgE, предотвращая взаимодействие IgE с FcεR1-рецептором на эффекторных клетках
- После подкожного введения омализумаба уровень свободного IgE в сыворотке снижается на 90% и более в течение примерно 24 часов
- при продолжительном введении препарата наблюдается снижение экспрессии FcεR1 на эффекторных клетках





Аллергенспецифическая иммуноterapia БА

- Специфическая иммуноterapia играет **вспомогательную роль** в лечении взрослых пациентов с atopической БА
- Для адекватной иммунотерапии необходимо выявление и использование **одного определенного и клинически значимого аллергена**
- Данные Кокрановского обзора [2003 г], в который вошли 75 рандомизированных контролируемых исследований специфической иммунотерапии по сравнению с плацебо, подтвердили, что **специфическая терапия уменьшает выраженность симптомов и потребность в лекарственных препаратах, а также снижает аллергенспецифическую и неспецифическую бронхиальную гиперреактивность**

ТАКТИКА УМЕНЬШЕНИЯ ИЛИ УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА БАЗИСНОЙ (КОНТРОЛИРУЮЩЕЙ) ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Уровень контроля	Тактика лечения
Контролируемая БА	Снизить объем терапии: перейти на предыдущий шаг
Частично контролируемая БА	Рассмотреть возможность увеличения объема терапии (перейти на следующий шаг) для достижения лучшего контроля
Неконтролируемая БА	Перейти на следующий шаг
Обострение БА	Терапия обострения

Фармако- терапия	«Шаги» увеличения или уменьшения объема терапии				
	1	2	3	4	5
Средства для купирования симптомов	β2-агонисты короткого действия по потребности				
Препараты базисной контролирующей терапии	нет	Выбрать один из препаратов: - Низкие дозы иГКС - Анти-LT	Выбрать один из препаратов: - Низкие дозы иГКС+LABA - Средние-высокие доза иГКС - Низкие дозы иГКС+анти-LT - Низкие дозы иГКС+теофиллин	Добавить 1 и больше из препаратов: - Средние-высокие дозы иГКС+LABA - анти-LT -Теофиллин	Добавить 1 и больше из препаратов: -ГКС внутрь -Анти-IgE

Примечание: иГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды;
 LABA - β2-агонисты длительного действия;
 Анти-LT - антагонисты лейкотриеновых рецепторов или блокаторы синтеза



Шаг 1

Шаг 2

Шаг 3

Шаг 4

Шаг 5

SABA по потребности для купирования симптомов

Базисная терапия не нужна

Выбрать одно:	Выбрать одно:	Добавить одно или более:	Добавить одно или более:
ИГКС низкая доза	ИГКС низкая доза+LABA	ИГКС средн./высокая доза+LABA	ГКС внутрь
Анти-LT	ИГКС средн./высокая доза	Анти-LT	Анти-IgE
	ИГКС низкая доза+Анти-LT	Теофиллин SL	
	ИГКС низкая доза+Теофиллин		

7. Увеличение потребности в бронхолитиках, особенно ежедневное их применение -

свидетельство ухудшения контроля над астмой и требует безотлагательного пересмотра назначенной терапии

СРОКИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПОВЫШЕНИЯ ОБЪЕМА БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

для окончательной оценки эффективности низких доз ингаляционных ГКС и решения вопроса о переходе:

- с шага **2** к шагу **3** требуется 3–4 месяца;
- с шага **3** к шагу **4** - 3–4 мес. (уровень доказательности A);
- с шага **4** к шагу **5** – 3–6 мес. (уровень доказательности B)

*В отношении снижения объема
терапии новая редакция GINA
предусматривает следующие
положения:*

- *У больных, получающих **только ингаляционные ГКС** (средние и высокие дозы), дозу препарата можно **снижать на 50% каждые 3 мес.** (уровень доказательности B)*

- Если у больных, **получающих низкие дозы ингаляционных ГКС**, было достигнуто контролируемое течение заболевания, можно перейти на прием этих препаратов **1 раз в сутки** (уровень доказательности A).

Из числа применяющихся в нашей стране ингаляционных ГКС возможность назначения 1 раз в сутки была доказана **только для будесонида**.

• **Снижение объема терапии у больных, получающих ингаляционные ГКС и длительно действующие β_2 -агонисты:**

- Доза ингаляционных ГКС снижается на 50%, доза β_2 -агонистов остается прежней (уровень доказательности B).
- В последующем, если контроль сохраняется – можно перейти на низкую дозу ингаляционных ГКС и отменить β_2 -агонисты (уровень доказательности D).
- В качестве альтернативы комбинация ингаляционных ГКС и β_2 -агонистов может назначаться 1 раз в сутки или можно отменять β_2 -агонисты при сохранении прежней дозы ингаляционных ГКС.

- *Наконец, базисную терапию можно **полностью отменить**, если больной получает минимальную дозу препарата и в течение года отмечает стабильное состояние (уровень доказательности D).*

Новые представления о роли и месте различных препаратов, используемых в лечении астмы

- последние данные свидетельствуют о возможном повышении летальности в небольшой группе больных астмой, применявших β_2 -агонисты длительного действия, в связи с чем их не рекомендуется применять в качестве монотерапии, ***а только в сочетании с адекватно подобранными дозами ингаляционных глюкокортикостероидов***

- **Более важное место в достижении и поддержании контроля над астмой следует уделять модификаторам лейкотриенов**

- **Ни на одной из стадий лечения не рекомендуется вводить пероральные β 2-агонисты длительного действия, если только они не применяются в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами**

- **Монотерапия кромонами более не предлагается как альтернатива монотерапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов у взрослых**

3. Вводится концепция **«астмы, плохо поддающейся лечению»**, пациенты с такой разновидностью заболевания мало чувствительны к лечению глюкокортикостероидами, в связи с чем у них **трудно добиться контроля над болезнью**