

А.А. Кучерова

клиника «TeamSpiritMedical», г. Борисполь,

Г.П. Победенная, д.м.н., профессор

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

Е.А. Федоренко

ГУ «Институт сердца МЗ Украины»



А.А. Кучерова



Д.м.н., профессор
Г.П. Победенная

К вопросу о дифференциальной диагностике синдрома бронхиальной обструкции

Бронхообструктивный синдром (БОС) сопровождается многие хронические заболевания в пульмонологии, вызывая необходимость проведения дифференциальной диагностики и коррекции подходов к лечению.

Бронхиальная обструкция (БО) – это клинически выраженное нарушение бронхиальной проходимости. Функциональными составляющими БО являются воспалительная инфильтрация и отек слизистой оболочки бронхов, мукоцилиарная недостаточность, гиперплазия слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция вязкой слизи. Все эти нарушения обратимы. Необратимыми являются перибронхиальный фиброз и эмфизема [24].

Диагностический алгоритм включает подтверждение наличия БО, установление этиологии заболевания и проведение дифференциальной диагностики.

Этот синдром является ведущим в клинической картине бронхиальной астмы (БА) и характеризуется разнообразием проявлений, с чем иногда связана поздняя диагностика заболевания [26–28]. Однако его выявляют и при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), вирусных инфекциях, эозинофильном бронхите (ЭБ), туберкулезе (ТБ) легких, системных васкулитах, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и т. д. С БОС иногда приходится дифференцировать гипервентиляционный синдром (ГВС).

Бронхиальная астма

БОС при БА обусловлен спазмом гладких мышц бронхов, отеком их слизистой оболочки, дискринией,

а нестабильность дыхательных путей – гиперреактивностью бронхов (ГРБ), которая при БА может быть как специфической, так и неспецифической [20].

ГРБ является одним из основных предикторов БА, наряду с наследственностью и атопией. В свою очередь, ГРБ при БА генетически детерминирована и наследуется по аутосомно-доминантному типу [49]. Впервые этот термин был предложен R.Tiffena в 1959 г. [32]. Синдром ГРБ выявляется у 6% людей, считающих себя здоровыми и не имеющих профессиональных контактов с пылевыми аллергенами (АГ), у имеющих такие контакты – вдвое чаще: в 12,8% случаев. Риск его развития у мужчин связан с возрастом 30–40 лет, а у женщин – 20–30 лет, при этом перенесенные ранее частые респираторные инфекционные заболевания, независимо от контакта с пылью, являются ведущим фактором его формирования.

Второй по частоте причиной развития синдрома ГРБ рассматривают отягощенный аллергологический анамнез и аллергические заболевания у пациента, при этом отягощенная наследственность по заболеваниям органов дыхания выявляется у 30–40%. Интересным является факт, что у пациентов с отягощенной наследственностью по хроническому бронхиту выявляется повышенная чувствительность к ацетилхолину, а у лиц с отягощенной наследственностью по БА – к гистамину. Очевидно, этот факт имеет значение в преимущественном лечебном ответе пациентов с ХОЗЛ и БА на бронхолитики с разными точками приложения.

Основой иммунного воспаления в трахеобронхиальном дереве при БА является дисбаланс субпулационного соотношения Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа со стимуляцией активности В-клеток, ответственных за продукцию IgE и IgG. При этом антиген связывается с антителом на поверхности базофила или тучной клетки с последующим высвобождением медиаторов: гистамина, серотонина, фактора хемотаксиса эозинофилов, лейкотриенов, тромбосанов, фактора агрегации тромбоцитов, простагландинов, что приводит к спазму бронхов, отеку слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи, десквамации эпителия, разрушению реснитчатого эпителия бронхов [5, 11, 40].

Основные клинические проявления БА – рецидивирующие симптомы свистящего дыхания, удушья, скованность в грудной клетке, кашель – связаны с распространенной, но вариабельной БО, которая обратима спонтанно или под влиянием терапии, и чаще проявляются ночью или рано утром. Во время приступа удушья у пациента перкуторный звук становится коробочным, а при аускультации появляются высокотембровые сухие свистящие хрипы. После прекращения приступа удушья все указанные симптомы исчезают [43].

При *легкой БА* характерный ритм появления ночных приступов удушья обеспечивается многими механизмами регуляции тонуса бронхов: преобладанием активности парасимпатической нервной системы со сниженной активностью симпатической, более длительным и частым контактом с АГ домашней пыли у больных с аллергией к ней, повышенной нестабильностью тучных клеток в ночные часы и повышенной чувствительностью клеток бронхов к гистамину также в ночное время суток, ритмом продукции глюкокортикостероидов надпочечниками, особенностями секреции мелатонина, активности иммунной системы с продукцией цитокинов и т. д.

При *среднетяжелой и тяжелой формах БА* характерный паттерн приступов удушья сменяется их появлением в любое время суток за счет нарастания неспецифической ГРБ вследствие воздействия возросших концентраций факторов системного воспаления (цитокинов, лейкотриенов, тромбосанов, участия нейтрофилов с измененными функциональными свойствами) [44], снижения собственной продукции глюкокортикоидов надпочечниками и многого другого.

БОС при БА имеет разные клинические проявления. Классически он проявляется *приступами удушья*, которым часто предшествуют кашель и дистанционные хрипы, ощущения сжатия (сдавления) в груди. Больные при приступе удушья принимают вынужденное положение с наклоном туловища вперед, опираясь на руки. Плечи при этом подняты и сведены. Приступ удушья сопровождается гипервентиляцией – учащением и усилением дыхания. Аэродинамическое сопротивление дыханию преодолевается за счет участия в акте дыхания всех вспомогательных мышц – плечевого пояса, грудной клетки, передней брюшной стенки. Приступ удушья заканчивается выделением стекловидной мокроты, нередко

в виде прозрачных тягучих нитей – слепков дистальных бронхов.

Эквивалентами приступа удушья могут быть пароксизмальный кашель (так называемая кашлевая астма или кашлевой вариант астмы), эпизоды появления свистящего дыхания, сопровождающего кашель, эпизодическая одышка, которая имеет экспираторный характер, разную продолжительность и интенсивность [10]. Продолжительность выдоха по обыкновению в 3–4 раза дольше вдоха, с наличием свистящего дыхания (wheezing).

В отдельных случаях БОС проявляется *эпизодами сжатия грудной клетки*, ее сдавления, скованности, ощущения заложенности в грудной клетке. При этом характерное свистящее дыхание может не выслушиваться.

БОС при БА часто сопровождается симптомами аллергического ринита (АР) или риносинусопатии, иногда с полипозными изменениями слизистой оболочки носа или околоносовых пазух. Нередко его сопровождают другие признаки аллергии – атопический дерматит, аллергическая крапивница, пищевая и медикаментозная аллергии.

Чтобы точнее разобраться с нозологической принадлежностью БОС к БА, следует помнить, что *атопическая БА* начинается в детском или юношеском возрасте. Наиболее выраженными ее симптомы бывают в периоды выброса пыльцы «виновных» растений с четкой сезонностью заболевания, обострение болезни в зеленой зоне города и сельской местности, где концентрация пыльцы в воздухе наибольшая; ремиссия болезни при выезде в другие климатические регионы; ослабление симптомов в дождливую погоду. Межсезонные обострения атопической БА с возникновением БОС возможны при употреблении пищи, которая имеет общие антигенные свойства с пыльцой «виновных» растений [31].

При *бытовой БА* этиологическим фактором болезни является домашняя пыль. Провоцирующей или элиминирующей причиной может быть смена места жительства.

Для *инфекционно-зависимой формы БА* характерны начало заболевания в возрасте 31–40 лет, приступы имеют постепенное начало, значительную продолжительность, течение болезни – преимущественно среднетяжелое или тяжелое, частые осложнения сопровождается риносинусопатия, нехарактерен синдром элиминации, при рентгенологическом исследовании наблюдается усиление легочного рисунка, эмфизема, пневмофиброз, в анализах крови и мокроты – умеренная эозинофилия, нейтрофилез. Обострения БА провоцируются респираторными вирусными инфекциями, физическим или эмоциональным напряжением, изменением метеоусловий, нарушением режима терапии, воздушными поллютантами, употреблением некоторых лекарственных средств, обострением сопутствующих заболеваний [51–53].

Наличие АР значительно повышает частоту возникновения обострений БА, а его неадекватное лечение может привести к появлению или обострению БА [35].

Факторами, отягощающими проявления БОС при БА, могут быть нарушение функции щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет.

Современные исследования показали более высокую вероятность развития БА у лиц с ожирением [29, 46]. Патогенетический механизм развития БО при ожирении является сложным и затрагивает изменения механики и энергообеспечения дыхания. При ожирении появление ГРБ связано с рядом факторов. Наряду с нарушением механических свойств органов дыхания — затруднением экскурсии грудной клетки из-за отложения жира вокруг ребер, его избыток в средостении, брюшной полости и дыхательных путях способствует дисфункции диафрагмы, снижению тонуса и уменьшению просвета бронхов. Это приводит к увеличению сократимости гладкой мускулатуры и ГРБ из-за узости дыхательных путей и отсутствия бронхопротекторного эффекта от глубокого дыхания [46].

Неоднозначными представляются механизмы повышенного риска развития БА при сахарном диабете. Так, было показано, что инсулин может изменять характер иммунного ответа за счет сдвига Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа, а также приводит к дегрануляции тучных клеток с высвобождением из них гистамина и бронхоспазму. Дополнительный вклад вносит высокий уровень провоспалительного интерлейкина (ИЛ)-13 с развитием метаплазии слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи и ГРБ наряду с избыточным развитием соединительной ткани бронхов в результате неферментативного гликозилирования тканевого коллагена. Все эти процессы вызывают ремоделирование и ГРБ. Кроме того, сахарный диабет у матери повышает риск развития поздней БА у ребенка.

Наибольшие трудности в диагностике БА, связанные с разнообразием клинических проявлений, имеют место у детей раннего детского возраста, когда первые эпизоды болезни носят характер обструктивного бронхита, сухого навязчивого кашля, свистящего дыхания, псевдокрупа. Клиническая картина болезни у детей старше 3–4 лет зачастую характеризуется стабилизацией течения. У большинства мальчиков (84,2%) наблюдается клиническое улучшение течения БА, что связано с изменениями гормонального фона подростков и особенностями действия половых гормонов на иммунный ответ организма в пубертате, в то же время у девочек в половине случаев течение БА ухудшается [9].

С увеличением возраста частота и выраженность аллергических проявлений у пациентов уменьшается, но возрастает количество осложнений заболевания в виде диффузного пневмосклероза и эмфиземы легких, которые, очевидно, изменяют и клиническое течение заболевания. Так, у пациентов преклонного и старческого возраста типичные приступы удушья могут отсутствовать, а преобладают эпизоды дыхательного дискомфорта, смешанная (инспираторная и экспираторная) одышка, носящая приступообразный характер, постоянное затруднение дыхания с удлиненным выдохом, приступообразный кашель с экспираторной одышкой, усиливающейся при вдыхании резких запахов, холодного воздуха, изменении метеоусловий [22, 50]. Еще значительно изменяют течение заболевания ко- и мультиморбидность с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что нередко приводит к неоправданно частому использованию короткодействующих

β_2 -агонистов с их неблагоприятными побочными эффектами [4, 6].

Особенно сложной проблемой для практикующих врачей является БА тяжелого персистирующего течения, при которой симптомы заболевания становятся постоянными: частые ночные и дневные приступы удушья, дыхательный дискомфорт, экспираторная и смешанная одышка, частые обострения заболевания, ограничение физической активности [34, 39].

В диагностике принадлежности БОС к БА следует учитывать аллергологический анамнез (наличие у больного экземы, сезонного или круглогодичного АР, крапивницы, пищевой или медикаментозной аллергии, а также БА и атопических заболеваний у членов его семьи), циркадность, сезонность и условия проявления болезни. В фазе ремиссии БА установить атопию помогут кожные пробы с АГ (АГ для диагностики подбирают на основе анамнеза), определение уровней общего и специфического IgE (которые окажутся повышенными).

ГРБ подтверждается положительным ответом в провокационных тестах с ацетилхолином, карбахолом, гистамином, метахолином или с физической нагрузкой (применяются в сложных диагностических или экспертных ситуациях при указании больного на клинические симптомы, характерные для БА, но при отсутствии нарушений функции внешнего дыхания).

В течение длительного времени было принято считать, что БОС с наличием обратимой БО — это ведущий клинический синдром при БА. Углубление представлений о БА меняет и подходы к ее диагностике. Именно наличие обратимой БО, исчезающей спонтанно или в результате применения бронхолитика короткого действия, нередко служило основанием для установления диагноза БА.

В настоящее время в проекте GINA (2014) было отмечено, что БА — гетерогенное заболевание, которое характеризуется воспалением дыхательных путей и определяется анамнезом респираторных симптомов, которые варьируют со временем и по интенсивности, а также вариабельным ограничением воздушного потока в дыхательных путях при выдохе [37]. У пациентов отмечаются вариабельные респираторные симптомы.

В указанном проекте GINA не делается акцент на гиперреактивность и обратимость; отмечено, что данные феномены не всегда могут быть дифференциально-диагностическим критерием и выявляются при ХОЗЛ, респираторных инфекциях и т. д. Для диагностики важным в этом плане является оценка теста с короткодействующим бронхолитиком после периода «вымывания препаратов». По показаниям может проводиться бронхопровокационный тест. Если последний является отрицательным, то следует пересмотреть диагноз.

По данным ведущих пульмонологов, до 12–30% случаев неконтролируемой БА не являются астмой [44, 45]. В таких случаях чаще всего пациент страдает ХОЗЛ.

В то же время следует помнить, что обратимость БО зависит от выраженности воспаления в бронхах и их обтурации мокротой. У пациентов с тяжелым течением

БА часто наблюдается необратимая БО, связанная с продолжительным воспалением и ассоциированная с ремоделированием дыхательных путей [21, 48].

Трудности адекватной диагностики БА зачастую связаны с недостаточным обследованием и лечением [43, 47].

Так, при анкетировании больных тяжелой персистирующей БА было выявлено, что анамнез курения собирали только в 15% случаев, только у 15% больных была проведена спирометрия с пробой на обратимость БО, что приводило к ошибочному установлению одновременно двух диагнозов: БА и ХОЗЛ у 60% больных, в том числе у молодых пациентов в возрасте до 40 лет. Известно, что это два разных заболевания, которые могут протекать одновременно, но не так часто и не у молодых пациентов. Кроме того, во время лечения этих заболеваний преследуют разные цели, которые трудно достичь без уточнения диагноза и без устранения основных этиологических факторов.

Несмотря на то что некоторые больные жаловались на чрезмерную дневную сонливость, утомляемость, ночной храп, беспокойный сон с частыми пробуждениями, головную боль, имели повышенное артериальное давление и чрезмерную массу тела, им не проводили диагностики возможного синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна, хотя именно этот синдром предопределяет дополнительные трудности в достижении контроля БА. Современные возможности лечения дыхательных расстройств во время сна, а именно СРАР-терапия (Continuous Positive Airway Pressure; постоянное положительное давление в воздухоносных путях), демонстрируют значительный успех в случае использования ее у пациентов с сопутствующими бронхообструктивными заболеваниями.

Стероидофобия и боязнь ингалятора, не только у больного, но и у врача, ограничивали рациональную терапию: комбинированная базисная терапия ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) в сочетании с β_2 -агонистами пролонгированного действия назначалась только 64% больным с тяжелой БА. При этом всего 40% из них получали эту комбинацию в одном ингаляторе, а 24% – в виде небулизированного ИГКС и пролонгированного β_2 -агониста в порошковом ингаляторе. Трети (36%) больных базисную комбинированную ингаляционную терапию не рекомендовали, хотя ее нужно назначать каждому больному с персистирующей БА [45].

Неприемлемой находкой является тот факт, что 17% больным применяли системные кортикостероиды, а именно преднизолон в монотерапии, а около 20% – постоянную терапию преднизолоном в комбинации с теофиллином без какой-либо ингаляционной базисной терапии.

Полипрагмазия с использованием одного сочетания одновременно в двух ингаляторах, в силу разных причин, как со стороны врача, так и больного, может привести к передозировке β_2 -агонистов пролонгированного действия и угрожает развитием побочных эффектов у пациентов, особенно с кардиальной патологией.

ГЭРБ

При исследовании пациентов с тяжелой БА оказалось, что консультации отоларинголога и гастроэнтеролога для выявления сопутствующей

патологии – АР, ГЭРБ – проводились только у 30% больных, хотя такой диагностический поиск необходим у каждого больного с неконтролируемым течением тяжелой БА с целью уточнения фенотипа заболевания и назначения адекватной терапии. Как видно, многолетность врача имеют больше значение для корректности диагноза и результатов терапии.

Кашель, который беспокоит пациента в ночное время суток, может быть симптомом ГЭРБ и нередко требует дифференциальной диагностики с кашлевым вариантом БА.

В то же время ГЭРБ нередко становится причиной рефлюкс-индуцированной астмы. Впервые приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого, описал Osler в 1892 г., а термин «рефлюкс-индуцированная астма» был введен в результате исследований данной проблемы Mendelson (1946) и Friedland (1966). Современные исследования показали, что распространенность ГЭРБ в США и странах Европы достигает 20–40%, среди больных БА – до 70–80%. Приступообразный кашель при ГЭРБ является ее экстраэзофагеальным клиническим проявлением и иногда бывает основным клиническим признаком патологии пищевода. Среди других симптомов могут быть отрыжка кислым, изжога, в то же время в 80% случаев наблюдается бессимптомное течение эзофагита.

Механизм развития бронхоспазма при ГЭРБ связан с несколькими факторами: забросом желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева и индуцированием приступа удушья в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода. Непосредственный длительный контакт забрасываемого содержимого желудка вследствие микроаспирации способствует повреждению слизистой оболочки дыхательных путей, что ведет к развитию бронхоспазма, увеличению выработки секрета бронхиального дерева. Эффект бронхоконстрикции значительно выражен у пациентов с рефлюкс-эзофагитом. При транзитном контакте микроаспирата из желудка со слизистой оболочкой дыхательных путей стимулируется кашлевой рефлекс с вовлечением специфических фарингеальных рецепторов. Кашель, в свою очередь, приводит к повышению внутригрудного давления, усугубляя патологический рефлюкс и вновь запуская механизм активации вагусных рецепторов. Приступ удушья могут спровоцировать поздний ужин, обильная еда вечером [3].

Основным *методом диагностики ГЭРБ* является эзофагогастродуоденоскопия, которая выявляет отек и гиперемия слизистой оболочки пищевода. При этом в ряде случаев имеющаяся БА замыкает порочный круг из-за побочного действия лекарственных препаратов: при использовании ИГКС без спейсера до 80% ингалируемой дозы попадает в желудок, стимулируя секрецию и усугубляя патологию пищевода; применяемые больными теофиллины снижают тонус верхнего сфинктера пищевода. Дополнительное применение антисекреторной терапии, прокинетики, стимуляторы верхнего сфинктера пищевода улучшает состояние больных и повышает вероятность достижения контроля над БА.

ХОЗЛ

БОС является одним из ведущих при ХОЗЛ. Современные исследования показали, что у пациента с ХОЗЛ также может появиться ГРБ на фоне многих факторов – курения табака, воздействия других внешних поллютантов, вирусных и бактериальных инфекций, которые обладают способностью вызывать смещение Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа с функциональными особенностями их ответа [8]. При ХОЗЛ также может наблюдаться обратимость БО, однако в дифференциальной диагностике «поздней» БА с ХОЗЛ следует учитывать не столько сам факт обратимости, сколько ее выраженность [12].

ХОЗЛ – это заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся необратимым или почти необратимым снижением воздушного потока дыхательных путей. Ограничение воздушного потока обычно прогрессирует и связано с развитием воспалительного ответа легких на вредные частицы или газы [1].

По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 600 млн больных ХОЗЛ. В настоящее время ХОЗЛ является четвертой причиной смертности в мире. К 2020 г. можно ожидать, что ХОЗЛ как причина смерти будет на третьем месте. Ежегодно регистрируется свыше 3 млн смертельных случаев от этого заболевания. В последние десятилетия происходит неуклонный рост заболеваемости ХОЗЛ, обусловленный загрязнением окружающей среды, распространением табакокурения и старением населения. Эти заболевания являются наиболее частой причиной инвалидизации и летальности среди всех легочных заболеваний [38].

Этиологические факторы ХОЗЛ отличаются от таковых при БА.

Основными факторами риска развития ХОЗЛ являются:

- Внешние факторы риска:
 - продолжительное табакокурение;
 - промышленные и бытовые вредные выбросы (воздушные поллютанты, газы и пары химических соединений, продукты сгорания топлива);
 - инфекционные (тяжелые детские инфекции, респираторные инфекции);
 - низкий социальноэкономический статус (вредные привычки, скученность, недоедание и т. д.).
- Внутренние факторы риска:
 - генетически обусловленные (наследственный дефицит α_1 -антитрипсина);
 - ГРБ;
 - гипоплазии легких [7].

В патогенезе ХОЗЛ имеют значение следующие механизмы:

- хроническое воспаление бронхов, паренхимы и сосудов легких;
- дисбаланс протеаз и антипротеаз в легких;
- дисбаланс оксидантов и антиоксидантов с увеличением оксидантов;
- клетки воспаления – нейтрофилы и макрофаги;
- медиаторы воспаления – лейкотриен В₄ (ЛТВ₄), ИЛ-8, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) и др.

Ограничение дыхательного воздушного потока при ХОЗЛ вызвано сочетанием поражения бронхов (обструктивный бронхит) и разрушением паренхимы (эмфизема легких), соотношение которых варьирует,

определяя особенности клинических проявлений заболевания. Ремоделирование и сужение бронхов, разрушение альвеолярных перегородок, уменьшение эластичской отдачи легких вызывает уменьшение возможности удерживать дыхательные пути открытыми во время выдоха.

К патофизиологическим механизмам ХОЗЛ относятся:

- гиперсекреция слизи;
- дисфункция реснитчатого эпителия;
- ограничение воздушного потока в бронхах;
- чрезмерное вздутие (гиперинфляция) легких;
- нарушение газообмена;
- легочная гипертензия;
- легочное сердце.

Таким образом, БОС также является ведущим в клинической картине ХОЗЛ, однако его клинические проявления при этом заболевании существенно отличаются от таковых при БА.

Согласно современным представлениям, различают уже не 2, а 3 фенотипа ХОЗЛ: эмфизематозный, бронхитический и перекрестный синдром «астма–ХОЗЛ» (ACOS; Asthma-COPD Overlap Syndrom), причем, последний, по данным разных авторов, наблюдается у 15–55% пациентов, что требует индивидуализации подходов к лечению пациентов. Выделение каждого из фенотипов достаточно условное, так как в клинической картине могут наблюдаться и кашель, и одышка, и только по преобладающему синдрому можно определить фенотип, а затем планировать лечение и подбирать методы физической реабилитации.

Кашель является частым и ранним симптомом при ХОЗЛ и предшествует одышке. Сначала он возникает спорадически, а с течением времени беспокоит ежедневно, чаще днем, с выделением мокроты слизистого характера, обычно в небольшом количестве. Затем появляется прогрессирующая одышка экспираторного характера, усиливающаяся постепенно, которая возникает или ухудшается при физической нагрузке. В дальнейшем она начинает беспокоить пациента в состоянии покоя и значительно ограничивает его жизнедеятельность.

В развернутой стадии болезни установление диагноза ХОЗЛ не представляет трудностей (бочкообразная грудная клетка, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, перкуторно – коробочный звук, при аускультации – ослабленное везикулярное дыхание, удлинённый выдох, сухие хрипы, появление признаков застойной сердечной недостаточности), но в начальной фазе заболевания – это довольно трудно. Диагностика базируется на тщательном изучении и интерпретации факторов риска, основных жалоб, рентгенологических признаков и особенно – на исследовании функции внешнего дыхания.

Методом, который позволяет диагностировать ХОЗЛ на ранней стадии, является спирометрия. Соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ после применения короткодействующего бронхолитика является характерным для ХОЗЛ и указывает на неполностью обратимую БО. Для уточнения прогрессирования ХОЗЛ проводят мониторинг $ОФВ_1$. Если у здоровых ежегодное снижение $ОФВ_1 < 30$ мл, то у больных ХОЗЛ – 30–60 мл и более.

В дифференциальной диагностике ХОЗЛ самое большое значение имеет БА (см. таблицу).

Для БА характерна спонтанная вариабельность клинических симптомов и бронхиальной проходимости, которая выражается в значительной суточной вариабельности ОФВ₁ и ПОС_{вд}. Выраженная обратимость БО в ответ на β_2 -агонисты, а также выраженный эффект продолжительной противовоспалительной терапии ГКС характерны для БА.

Эозинофильный бронхит

При хроническом кашле дифференциальную диагностику легких форм БА и ХОЗЛ нужно проводить с ЭБ, обращая внимание на отсутствие БО при нем. ЭБ не так давно приобрел нозологическую самостоятельность, но его едва ли можно отнести к редчайшим заболеваниям.

ЭБ диагностируется реже, чем встречается [41].

Эпидемиология ЭБ остается неизученной, однако его частота среди некурящих взрослых, которые обратились к врачу в связи с хроническим кашлем, составляет 13%. В то же время 10–30% пациентов с синдромом хронического кашля нуждаются в обследовании по поводу возможного ЭБ. Недостаточная диагностика, в первую очередь, связана с недостаточным использованием цитологического исследования мокроты и гипердиагностикой кашлевого варианта БА.

Впервые неастматический ЭБ как заболевание, являющееся причиной хронического кашля и отличное от БА, описали P.G. Gibson et al. в 1989 г. В данное время ЭБ рассматривается как заболевание, обусловленное эозинофильным воспалением слизистой оболочки бронхов, основным клиническим проявлением которого служит продолжительный, неинтенсивный, преимущественно сухой или малопродуктивный кашель, ассоциированный с эозинофилией мокроты. Эозинофилия периферической крови не является обязательным симптомом.

Для ЭБ характерно отсутствие признаков БО в виде свистящего дыхания, вариабельности пиковой скорости выдоха (ПСВ) при пикфлоуметрическом мониторинге и отсутствие ГРБ. Поскольку эозинофильная инфильтрация дыхательных путей является обязательным признаком ЭБ, цитологическое исследование мокроты (в том числе индуцированной) служит основным методом идентификации заболевания.

Этиологические факторы ЭБ могут быть разными. У большинства больных они не определяются, что позволяет отнести эти случаи к идиопатической (эндогенной) форме заболевания. Реже причинным фактором выступает респираторная сенсibilизация, которая подтверждается с помощью обычного аллергологического тестирования, включая кожные пробы или определение уровня *in vitro* специфического IgE в плазме. Спектр аллергии у больных ЭБ не отличается от такового при БА, однако частота атопии среди пациентов с ЭБ не превышает популяционного уровня, тогда как при БА она существенным образом повышена.

ЭБ, как и БА, может носить профессиональный характер. Каких-нибудь специфических клинико-

функциональных признаков профессиональный ЭБ не имеет и характеризуется теми же симптомами, что и непрофессиональный: кашель, эозинофилия мокроты, но главное – отсутствие вариабельной БО и ГРБ. В качестве единственного доказательства профессионального характера заболевания выступает причинная связь кашля и эозинофилии мокроты с теми сенсibilизаторами, влиянию которых пациент подвергается на рабочем месте. Профессиональный ЭБ в последнее десятилетие был описан у представителей разных специальностей: пекарей (сенсibilизаторами являются АГ амбарных клещей, пшеничной муки, грибковой β -амилазы), работников химической промышленности (латекс, эпоксидная смола, акрилат), сельского хозяйства (споры грибов), литейного производства (изоцианаты). Ключевым фактором патогенеза ЭБ служит хроническое воспаление, при котором руководящую эффективную роль играют эозинофилы, вызывающие тканевое повреждение респираторного тракта.

Интересным является тот факт, что эозинофил, ключевая клетка воспаления, при БА и ЭБ обуславливает разные патофизиологические и клинические эффекты.

При компьютерной томографии высокого разрешения с помощью которой анализировались толщина стенок бронхов и выраженность феномена воздушных ловушек в легких, не были выявлены отличия между ЭБ и БА. Также отсутствовали различия между этими заболеваниями при сравнении уровней ИЛ-5, лейкотриенов и эозинофильного катионного белка в индуцированной мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, оксида азота в выдыхаемом воздухе, толщины базальной мембраны, содержания эозинофилов и лимфоцитов в слизистой оболочке бронхов. Концентрация гистамина и простагландина D2 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа была повышенной только в группе больных ЭБ.

После исследования биопсийного материала выяснилось, что локализация тучных клеток в стенке бронхов у больных БА и ЭБ различается: содержание тучных клеток в эпителии и слизистой оболочке при ЭБ значительно больше, чем при БА, а у больных БА было увеличенным количество тучных клеток в гладких мышцах. Между количеством тучных клеток в гладкой мускулатуре бронхов и выраженностью ГРБ при БА существует достоверная корреляция.

Таким образом, в качестве ключевой особенности воспаления, которая обуславливает клинико-функциональные отличия ЭБ от БА, может рассматриваться микролокализация тучных клеток. Преобладание последних в гладких мышцах бронхов при БА сопровождается ГРБ и вариабельной обструкцией с соответствующей клинической картиной, а преобладающее проникновение тучных клеток в респираторный эпителий (но не в мышцы бронхов) содействует формированию необструктивного бронхита и хронического кашля.

Диагностика ЭБ, как правило, не вызывает трудностей, если врач помнит о существовании этой нозологии. Об ЭБ следует думать, когда очевидные причины для хронического кашля отсутствуют или предполагаются, но соответствующее лечение малоэффективно. Чтобы подчеркнуть самостоятельность ЭБ, в литературе его часто называют неастматическим ЭБ.

Нозологическая самостоятельность ЭБ признается не всеми клиницистами, однако его *диагностические критерии* четко очерчены:

- содержание эозинофилов в мокроте >3% (при необходимости исследуется индуцированная мокрота) или в бронхоальвеолярном лаваже >1%;
- нормальные показатели спирометрии; отсутствие ГРБ по данным бронхопровокационного теста; отсутствие эозинофильной пневмонии. В отсутствие БО у больных не отмечается эффект от бронхолитических препаратов.

В лечении ЭБ ведущее значение имеет противовоспалительная терапия ИГКС наряду с профилактическими мероприятиями, направленными на устранение причинно-значимых АГ и триггеров (бытовых и профессиональных). На фоне приема ИГКС уменьшается не только выраженность симптомов, но и число эозинофилов в мокроте.

Однако рецидивирующее течение ЭБ может рассматриваться как фактор риска формирования БОС-патологии, включая БА. Такой вывод был сделан по данным проспективного 48-месячного исследования с включением 36 пациентов с ЭБ, диагностированным по строгим, приведенным выше критериям. У 21% больных, несмотря на продолжительный курс лечения ИГКС, повторялись эпизоды кашля и эозинофилия мокроты и отмечалась выраженная тенденция к снижению $ОФВ_1$. У 3 больных в течение года $ОФВ_1$ снизился более чем на 20% от исходного уровня, а у одного пациента развилась БА с характерной симптоматикой и ГРБ.

В другом исследовании на протяжении от года до 7 лет у 9% больных ЭБ появились типичные симптомы БА и ГРБ, еще у 15% – сформировалась стабильная БО, соответствовавшая критериям ХОЗЛ. Проведение многофакторного регрессионного анализа позволило идентифицировать в качестве предикторов формирования стойкой БО у больных ЭБ следующие факторы: курение, женский пол и высокий уровень эозинофилии мокроты.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют, что при продолжительном течении

ЭБ способен к трансформации в бронхообструктивное заболевание – БА или ХОЗЛ. Р.Е. Brghtling (2005) высказал интересную гипотезу о том, что ЭБ может рассматриваться как предшественник ХОЗЛ с эозинофильным фенотипом.

Туберкулез легких

БОС может встречаться в клинике ТБ легких, о чем не стоит забывать с учетом распространенности заболевания и что следует учитывать в лечении.

При этом выделяют *три варианта БО у пациентов с ТБ легких*:

- параспецифический, который выявляется при наличии ХОЗЛ, верифицированного ранее;
- метаспецифический (метатуберкулезный), который выявляется при длительном течении активного ТБ;
- постспецифический (посттуберкулезный) на фоне остаточных изменений перенесенного ТБ легких.

Патогенетическими факторами БО при ТБ легких служат:

- посттуберкулезный пневмофиброз с деформацией бронхов и нарушениями слизистой оболочки и местного иммунитета;
- повышение туберкулиновой чувствительности, в развитии которой важную роль играет гистамин и ГРБ как следствие параспецифической реакции бронхов под влиянием туберкулезной интоксикации;
- локальный эндобронхит.

Отмечено, что при наличии БОС у больных ТБ легких более часто отмечаются осложнения – деструкции, бактериовыделение. Заболевание в 3 раза чаще имеет волнообразный характер, в 2 раза чаще развиваются нежелательные побочные эффекты от химиопрепаратов, длительность микобактериальной терапии увеличивается на 1,5–2 мес и более, ухудшается региональный газообмен, нарастает легочная недостаточность и раньше развивается хроническое легочное сердце [33]. Лечение ТБ легких следует проводить с учетом необходимости коррекции БОС.

Синдром Чарджа–Стросс

БОС, сходным по клиническим проявлениям с БА, может выступать синдром Чарджа–Стросс (СЧС), хотя корректнее сказать, что на определенном этапе БА входит в его клинические проявления [2, 23].

По номенклатуре международной согласительной конференции Chapel Hill Consensus (1999), **СЧС** – это аллергический эозинофильный гранулематозный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких и средних сосудов, который сочетается с воспалением дыхательных путей, БА и эозинофилией.

В патогенезе СЧС важное значение имеют антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) – популяция антител с разными ферментами цитоплазмы нейтрофильных гранулоцитов, в первую очередь – с протеинкиназой-3, миелопероксидазой, реже – с лактоферрином, катепсином G и др. Обнаруживаются антитела к эндотелию, фосфолипидам. Диагностика основывается на совокупности

Дифференциальная диагностика ХОЗЛ и БА

Признаки	ХОЗЛ	БА
Наличие аллергии	Не характерно	Характерно
Кашель	Периодический или постоянный	Приступообразный
Одышка	Постоянная	Приступы экспираторного удушья
Суточные изменения ПСВ	Менее чем 10% от надлежащих величин	Более чем 20% от надлежащих величин
БО	Прогрессирующее снижение функции легких (необратимая)	Характерна обратимость (прирост ПСВ >12%)
Эозинофилия крови и мокроты	Не характерны	Характерны

клинических, биологических и гистологических признаков [42].

Общепризнанными являются критерии СЧС Американской ревматологической коллегии (ACR):

- БА;
- эозинофилия более 10%;
- моно- или полинейропатия;
- легочные инфильтраты (мигрирующие или транзиторные);
- параназальная синусовая патология (в анамнезе острый или хронический параназальный синусит, болезненность или затемнение на рентгенограмме параназальных синусов);
- экстравакулярная эозинофилия (биопсия, включая артерии, артериолы или венулы), которая указывает на накопление эозинофилов во внесосудистых участках.

Для диагностики необходимо наличие 4 критериев (чувствительность – 88%, специфичность – 99,2%).

Данные лабораторных исследований: в анализе крови – умеренная анемия, лейкоцитоз, эозинофилия, увеличение СОЭ, повышение уровней белков гаптоглобина, серомукоида, γ -глобулина, циркулирующих иммунных комплексов, IgE, появление ревматоидного фактора, ANCA. **При биопсии кожного-мышечного лоскута** – экстравазальная эозинофилия.

В клиническом течении СЧС выделяют 3 периода:

- первый – до 10 лет, продромальный – АР, полиноз, БА;
- второй – с развитием периферической и тканевой эозинофилии;
- третий – развернутая клиническая картина системного васкулита с дермальным или гиподермальным ангиитом, полиневритом, лихорадкой, миалгиями [30].

Отмечены случаи СЧС как редкого осложнения у стероидзависимых больных БА, которые получали лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов с уменьшением дозы системных ГКС.

Гипервентиляционный синдром

У пациентов молодого возраста проявления БОС при БА нередко приходится дифференцировать с ГВС.

ГВС рассматривают как болезнь дезадаптации. Одни и те же факторы могут вызвать у людей разные ответные реакции – мобилизующие (эустресс) и дезорганизующие (дистресс). При последнем варианте

ответа развивается ГВС, характеризующийся нарушением глубины и частоты дыхания, то есть тахипное при поверхностном дыхании. Ухудшение состояния психической адаптации приводит к заметным физиологическим нарушениям с клинически очерченными расстройствами здоровья [25].

Достаточно часто проявления этого синдрома бывают ситуационными, служат методами привлечения внимания к пациенту или средством разрешения трудной жизненной ситуации. Во время приступа гипервентиляции нередко могут наблюдаться дистанционные хрипы, формирующиеся за счет сужения голосовой щели. При дифференциальной диагностике с БА следует учитывать отсутствие у пациента характерных свистящих хрипов в местах их формирования в момент истинного бронхоспазма – при аускультации мелких бронхов, нормализацию акта дыхания при отвлечении внимания больного от эпизода одышки неожиданным вопросом. При осмотре ЛОР-врача методом ларингоскопии в момент форсированного дыхания может быть обнаружено сужение голосовой щели. Проводимая проба с глубоким управляемым дыханием (6 вдохов за 1 мин) может помочь охарактеризовать повышенную реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

В лечении рекомендуются препараты с эффектом плацебо или психотерапевтические методы лечения. По показаниям могут назначаться и лекарственные препараты – транквилизаторы и антидепрессанты, ноотропы, адаптогены, в том числе растительного происхождения, а также методы кинезотерапии (лечебная физкультура, оздоровительная дыхательная гимнастика). Дыхательные упражнения очень важны, так как способствуют сбросу нервно-психического напряжения, восстановлению психоэмоционального равновесия и устранению проявлений болезни.

Как видно, клинические проявления БОС и разнообразие его «масок» при различных заболеваниях и состояниях, постоянно углубляющиеся представления о болезнях, которые приобретают самостоятельную клиническую и нозологическую очерченность, требуют от современного врача хороших базисных знаний, четких дифференциально-диагностических алгоритмов и широкого кругозора для их применения и эффективного лечения пациентов.

Список литературы находится в редакции