

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. БА регистрируется более чем у 5 % взрослых и почти у 10 % детей. Это заболевание приводит к значительным расходам на диагностику и лечение и является большим социальным бременем.

Несмотря на имеющееся четкое определение болезни, достаточно яркие симптомы и большие возможности функциональных методов исследования, БА нередко ошибочно диагностируют как различные формы бронхита и вследствие этого неэффективно лечат курсами антибиотиков, отхаркивающих и противокашлевых препаратов. У большинства пациентов диагноз БА устанавливают лишь при выраженных симптомах заболевания. Таким образом, и в наши дни остается актуальным тезис, изложенный в GINA (1995): *“Всё, что сопровождается свистящими хрипами, следует считать астмой до тех пор, пока не будет доказано обратное”*.

Вместе с тем отрадно отметить, что в последнее десятилетие произошел безусловный прогресс в лечении пациентов, страдающих БА. Кажется, что даже сам глагол “страдать” сегодня мог бы полностью выйти из употребления по отношению к людям с этим заболеванием. Этот прогресс обусловлен произошедшими существенными изменениями в понимании природы БА и в подходах к ее лечению, что положительно сказалось на качестве жизни многих пациентов.

### Патоморфологические особенности БА

С современной точки зрения БА рассматривается как хроническое воспалительное заболевание. Активно обсуждается процесс морфологической перестройки бронхов (remodeling). Для ремоделинга характерна выраженная десквамация эпителия, утолщение и фиброз базальной мембраны, гипертрофия гладких мышц и ангионеогенез. Тяжелые формы БА связывают с процессом ремоделинга, при котором не только происходят морфологические изменения, но также видоизменяется функция многих клеток (эозинофилов, тучных клеток, миофибробластов).

Основными морфологическими изменениями при БА являются повреждение эпителиальных клеток и их гибель. Десквамированный эпителий скапливается в просвете дыхательных путей вместе с вязким бронхиальным секретом, эозинофилами и лимфоцитами. В просвете дыхательных путей образуются слизистые пробки, порой полностью их обтурирующие (синдром “немного легкого”). Для тяжелых форм БА характерна массовая гибель эпителиальных клеток и большое количество слизистых пробок.

В базальной мембране также происходят важные изменения: она утолщается, в ее ретикулярной части формируются рубцовые изменения. Данные изменения базальной мембраны являются патогномоничной чертой БА, отличающей ее от хронического бронхита и других хронических заболеваний дыхательных путей.

Тяжелые формы БА сопровождаются более выраженными изменениями в базальной мембране: значительное утолщение базальной мембраны при морфометрии характерно именно для тяжелой БА. Бокаловидные и серозные железы при БА подвергаются гипертрофии и гиперплазии, которые также коррелируют с тяжестью болезни. В собственной пластинке происходит активный ангионеогенез. Более всего коррелирует с тяжестью заболевания гипертрофия гладких мышц бронхов: при тяжелой БА мышечная масса бронхов увеличивается более чем на 200 %.

Прогресс в области знаний о морфологических и биологических изменениях, характерных для тяжелых форм БА, оказывает большое влияние на программы лечения. Существенно меняются подходы к использованию бронхорасширяющих средств и глюкокортикостероидов (ГКС), ведется активный поиск новых препаратов для лечения тяжелых форм БА.

Особое внимание уделяется регулированию процесса гипертрофии гладких мышц. Трофическими факторами для гладких миоцитов являются гистамин, тромбин, тромбоксан  $A_2$ , эндотелин, эпидермальный фактор роста, триптаза, интерлейкин-1. *Необходимо подчеркнуть, что ГКС не оказывают влияния на процесс гипертрофии гладких мышц, напротив, с ними связывают миопатию респираторных мышц (диафрагмы, межреберных мышц и мышц плечевого пояса). Некоторая перспектива открылась с внедрением антагонистов лейкотриеновых рецепторов, способных приостановить нарастающую гипертрофию гладких мышц бронхов.*

Снижение эффективности ГКС при тяжелой БА связывают с изменениями спектра клеток воспаления, аккумулирующихся в слизистой оболочке дыхательных путей. Эозинофильная инфильтрация уступает место преимущественной миграции нейтрофилов, что, возможно, оказывает влияние на эффективность ГКС.

### Критерии диагностики БА

#### Анамнез и оценка симптомов

Самое важное для установления диагноза БА — сбор анамнеза о появлении первых признаков болезни и дальнейшем их развитии, а также оценка симптомов заболевания. Основными симптомами БА являются эпизодические приступы удушья или одышки, свистящие хрипы, ощущение тяжести в грудной клетке, а также кашель. Однако только этих симптомов еще недостаточно для диагноза БА. Важный клинический маркер БА — исчезновение симптомов спонтанно или после лечения бронходилататорами и противовоспалительными препаратами.

При оценке анамнеза значение имеют следующие факты: повторные обострения (провоцируемые аллергиями или неспецифическими стимулами — холодным воздухом, вирусной инфекцией, физической нагрузкой, резкими запахами, плачем или смехом), сезонная переменчивость симптомов, наличие аллергических заболеваний у самого больного или его родственников. При рас-

спросе особое внимание следует уделять факторам, свидетельствующим о тяжелом течении БА: наличию в анамнезе тяжелых обострений, внезапных ухудшений состояния, астматических статусов, госпитализаций в реанимационное отделение, перенесенной искусственной вентиляции легких.

Особенно важен правильный сбор анамнеза у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. Поскольку термин “тяжелая БА” объединяет различные фенотипы, возможно значительное разнообразие анамнеза, триггерных факторов, аллергологического статуса, выявляемых патофизиологических изменений, включая степень обратимости и вариабельность бронхиальной обструкции.

В связи с вариабельностью бронхиальной обструкции характерные симптомы БА не обязательно выявляются при обследовании, проводимом вне обострения. Тем не менее, следует обращать внимание на развитие грудной клетки и скелетной мускулатуры, состояние кожных покровов и верхних дыхательных путей. У пациента могут присутствовать признаки атопического дерматита, заложенность носа, а также патология со стороны грудной клетки (втянутый мечевидный отросток, расширение межреберных промежутков).

При обострении БА у пациента могут наблюдаться следующие симптомы: экспираторная одышка, раздутие крыльев носа при вдохе, прерывистая речь, возбуждение, участие в дыхании вспомогательных мышц, вынужденное положение (сидя с фиксированным плечевым поясом), постоянный или прерывающийся кашель. Чаще всего слышны дистанционные сухие хрипы. Несмотря на то, что сухие хрипы являются наиболее характерным симптомом БА, они могут отсутствовать даже при выраженном обострении (тогда как с помощью объективных методов будет зарегистрирована значительная обструкция, обусловленная преимущественным вовлечением в процесс мелких бронхов). Тяжесть обострения способны отражать другие признаки: цианоз, сонливость, затруднение при разговоре, тахикардия, вздутие грудной клетки.

Особое внимание следует обращать на механику дыхания, экскурсию нижнего легочного края и состояние межреберных промежутков, так как при тяжелом обострении БА возможно обнаружение признаков гипервоздушности легочной ткани и утомления дыхательной мускулатуры.

#### *Функциональные методы*

Исследование функции внешнего дыхания необходимо для установления диагноза БА. Однократное исследование функции внешнего дыхания обеспечивает объективную оценку бронхиальной обструкции, а исследования в динамике — непрямую оценку бронхиальной гиперреактивности. Существует множество различных методов и показателей для оценки бронхиальной обструкции, но наиболее широкое применение получили измерения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) при спирометрии, а также пиковой скорости выдоха (ПСВ). Важным диагностическим критерием БА служит значительный прирост ОФВ<sub>1</sub> (>12 %) и ПСВ (>15 %) после ингаляции  $\beta_2$ -агонистов быстрого действия.

Пикфлоуметрия — важный метод диагностики и контроля БА, поэтому ежедневная пикфлоуметрия показана каждому больному БА. Мониторирование состояния бронхов с помощью пикфлоуметра дает врачу следующие возможности:

- определения обратимости бронхиальной обструкции;
- оценки тяжести течения заболевания;
- оценки гиперреактивности бронхов;
- прогнозирования обострений БА;
- выявления профессионального генеза БА;
- оценки эффективности лечения.

По данным бодиплетизмографии у многих пациентов с тяжелой БА обнаруживается снижение эластических свойств легких, может наблюдаться феномен “воздушной ловушки”, увеличение остаточного объема легких. Следует учитывать, что снижение отношения ФЖЕЛ/жизненная емкость легких (ЖЕЛ) должно настораживать как фактор риска фатальной БА.

#### *Оценка аллергологического статуса*

Наряду с оценкой анамнеза, симптомов, физикальных данных и показателей функции внешнего дыхания большое значение в диагностике БА имеет изучение аллергологического статуса. Терапия ингаляционными и даже системными ГКС не является препятствием для проведения аллергообследования. Несмотря на то, что определение аллергологического статуса малоинформативно собственно для диагностики БА, оно помогает определить факторы риска и триггеры и по возможности ограничить контакт с ними.

Наиболее часто используются скарификационные, уколочные (прик-тест) и внутрикожные тесты. В ряде случаев результаты кожных тестов оказываются ложноотрицательными или ложноположительными. Альтернативой им служит исследование уровней общего и специфических иммуноглобулинов класса Е в сыворотке крови. Эозинофилия крови и мокроты также может свидетельствовать об аллергическом процессе.

По аллергологическому статусу наблюдается фенотипическая неоднородность больных БА: у части из них имеется четко очерченный атопический паттерн, а у других не удается выявить сколько-нибудь значимых признаков аллергии. Тем не менее, тщательное аллергообследование необходимо, так как нередко даже у стероидозависимых больных БА с большим стажем выявляются нераспознанные ранее аллергены.

#### *Оценка маркеров воспаления дыхательных путей*

Оценка воспаления дыхательных путей, связанная с БА, может быть выполнена путем исследования мокроты на наличие эозинофилов и метакроматических клеток. Неинвазивным маркером воспаления при БА служит уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Проблема эозинофилии является ключевой при оценке состояния больного БА. Если БА сопровождается высокой эозинофилией крови (>12 %), то следует расширить обследование с целью исключения легочного васкулита и других системных заболеваний, а также выявления возможной грибковой сенсibilизации или паразитарной инвазии.

С эозинофилией дыхательных путей могут быть связаны различия в морфологической картине, физиологии дыхательных путей и прогнозе. В одном из исследований больных тяжелой стероидозависимой БА разделили на две группы: с эозинофилией дыхательных путей и без эозинофилии. У 20 из 34 пациентов число эозинофилов в тканях превышало среднее как минимум на два стандартных отклонения, а у остальных оно было в пределах нормы. Содержание макрофагов коррелировало с числом эозинофилов, тогда как число нейтрофилов было увеличено в обеих группах. Так как ГКС могут удлинять продолжительность жизни нейтрофилов, возможно, что наблюдаемая нейтрофилия — прямое следствие использования ГКС. Тем не менее, пока неизвестно, играет ли она какую-либо роль в поддержании и утяжелении БА.

В предшествующих исследованиях у больных тяжелой стероидозависимой БА не было выявлено различий в толщине базальной мембраны. Однако когда больные тяжелой БА были разделены на группы по признаку эозинофилии, было обнаружено, что у пациентов с эозинофилией толщина базальной мембраны значимо больше, чем у больных тяжелой БА без эозинофилии (у них ее толщина не отличалась от таковой в группе контроля). Эти различия могут иметь физиологическое и клиническое значение, так как в группе с эозинофилией выявлено снижение отношения ФЖЕЛ/ЖЕЛ по сравнению с показателем в группе без эозинофилии. У пациентов с эозинофилией, утолщенной базальной мембраной и сниженным соотношением ФЖЕЛ/ЖЕЛ отмечается повышенный риск фатальных событий в ближайшем будущем. Тем не менее, различий между группами по ответу на бронходилатационную терапию не выявлено.

Приведенные данные предполагают патогенетическую разнородность группы больных тяжелой стероидозависимой БА. Часть больных подпадает под категорию «классического для БА воспаления» со слабым ответом на терапию ГКС. Другая группа может состоять из пациентов

с иным патологическим процессом или с полностью подавленным ГКС классическим воспалительным ответом, но при этом без выраженного действия на тяжесть течения заболевания. Роль нейтрофилии при обоих подтипах воспаления требует дальнейшего изучения.

### Дифференциальная диагностика

С целью дифференциальной диагностики БА у больных проводят:

- клинический анализ крови (для выявления эозинофилии, возможной анемии и других отклонений);
- общий анализ мокроты (на микобактерии туберкулеза, грибы, атипичные клетки);
- ЭКГ (для исключения поражения миокарда);
- рентгенографию легких (для исключения объемных процессов в легких, поражения плевры, буллезных изменений, интерстициального фиброза и т.д.);
- компьютерную томографию легких (при подозрении на пороки развития легких, бронхолит, интерстициальные заболевания, для уточнения объемных и буллезных изменений).

В некоторых случаях с целью дифференциальной диагностики необходимо проведение бронхоскопии с биопсией.

### Заключение

Таким образом, диагностика БА основывается на анализе симптомов и анамнеза, а также данных спирометрии и аллергологического обследования. Наиболее важными функциональными маркерами служат обратимость бронхиальной обструкции (положительный тест с  $\beta_2$ -агонистом) и вариабельность бронхиальной проходимости, оцениваемая с помощью мониторинга ПСВ. Важным дополнением является определение аллергологического статуса, хотя отсутствие признаков атопии не исключает диагноз БА при наличии остальных симптомов.

*По материалам статьи Н. П. Княжеской «Бронхиальная астма: сложности диагностики». — Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011. № 1.*