

Возможности лабораторных методов исследования в дифференциальной диагностике заболеваний дыхательных путей

Профессор Г.Л. Игнатова, к.м.н. В.Н. Антонов

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

РЕЗЮМЕ

Заболевания органов дыхания на протяжении ряда лет являются наиболее актуальной проблемой современного здравоохранения. Во всем мире наблюдается рост острых и хронических респираторных заболеваний (ХРЗ). Особую значимость приобретает рост заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА). Немаловажное значение при диагностике ХРЗ имеют лабораторные методы исследования. Особый вес они приобретают при дифференциальной диагностике патологий, т. к. большинство пульмонологических заболеваний имеют схожие респираторные проявления. В статье представлены основные лабораторные методы исследования, применяемые при диагностике и дифференциальной диагностике ХРЗ. Приводятся показатели референсных значений при различных бронхолегочных заболеваниях. Уделяется внимание интерпретации и обоснованию исследования общего анализа крови, острофазовых белков, изменения уровня IgE, эозинофильного катионного белка. Обосновывается включение в план обследования натрийуретического пептида (NT-proBNP) при дифференциальной диагностике одышки, сочетанной с хронической сердечной недостаточностью. Основные положения лабораторной диагностики приведены в соответствии с современными отечественными и международными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХОБЛ, БА, внебольничной пневмонией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, бронхиальная астма, лабораторная диагностика, хронические респираторные заболевания.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Возможности лабораторных методов исследования в дифференциальной диагностике заболеваний дыхательных путей. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2019;9(1):14–17.

ABSTRACT

Laboratory test method possibilities in the differential diagnosis of respiratory tract diseases

G.L. Ignatova, V.N. Antonov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

For several years, respiratory system diseases are the most urgent problem of modern health care. Acute and chronic respiratory diseases (CRD) are increasing worldwide. Of particular importance is the increase in the incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma in patients. By no means unimportant are the laboratory test methods in the CRD diagnosis. This has a special weight in the differential diagnosis of pathologies since most pulmonological diseases have similar respiratory manifestations. The article provides an overview of the main laboratory test methods used in the diagnosis and differential diagnosis of CRD. Also, it shows the reference value indices for various broncho-pulmonary diseases. The data on the interpretation and justification of complete blood count, acute phase proteins, changes in the IgE level, and eosinophilic cationic protein are presented. The article gives the justification for the natriuretic peptide (NT-proBNP) inclusion in the differential diagnosis of dyspnea in a comprehensive course with chronic heart failure. The main provisions of laboratory diagnostics are given in accordance with modern domestic and international clinical guidelines for patient management with chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and community-acquired pneumonia.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma, laboratory diagnosis, chronic respiratory diseases.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. Laboratory test method possibilities in the differential diagnosis of respiratory tract diseases. *RMJ. Medical Review.* 2019;9(1):14–17.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Заболевания органов дыхания являются наиболее актуальной проблемой современного здравоохранения [1, 2]. Во всем мире наблюдается рост острых и хронических респираторных заболеваний (ХРЗ). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уделяет данной проблеме немалое внимание. Под эгидой ВОЗ в 2006 г. был создан Всемирный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (GARD — Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases).

Деятельность данной организации является частью глобальной работы по профилактике хронических заболеваний и борьбе с ними. По мнению ВОЗ, необходимо предпринять усилия по улучшению диагностики и медицинского обслуживания населения. Во многих странах недостатки диагностики большинства ХРЗ влекут недостаточность лечения данных заболеваний, а в некоторых случаях имеется дефицит основных лекарственных средств. К числу наиболее распространенных ХРЗ эксперты ВОЗ относят бронхиальную астму (БА),

хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), аллергические проявления респираторных заболеваний, профессиональные заболевания легких и легочную гипертензию (ЛГ). Основными факторами риска развития данных заболеваний являются курение табака, загрязнение воздуха вне и внутри помещений, различные аллергены, профессиональные факторы риска [1].

В клинической практике врачи первичного звена и пульмонологи сталкиваются как с изолированными формами данных заболеваний, так и с их сочетанным течением.

БА и ХОБЛ: для каждого заболевания характерны различные фенотипы, но у 10–20% больных присутствуют признаки как ХОБЛ, так и БА [3]. В 2014 г. впервые выделен фенотип перекреста БА и ХОБЛ (ACOS: asthma-COPD overlap syndrome — синдром перекрывания астмы и ХОБЛ). Выявление данного синдрома позволяет прежде всего пульмонологу назначать рациональную терапию, в частности ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

БА и аллергические заболевания: до 80% пациентов с симптомами БА имеют признаки тех или иных аллергических заболеваний [4]. В то же время наличие атопии не всегда говорит о присутствии у больного БА.

Профессиональные заболевания: в классификации основных профессиональных заболеваний особой строкой прописаны БА и ХОБЛ, развивающиеся вследствие воздействия промышленных аллергенов и раздражителей, вызывающих хронический воспалительный процесс [5].

ЛГ и ее прямое следствие — хроническое легочное сердце являются наиболее частыми осложнениями ХРЗ [6].

Немаловажное значение при диагностике ХРЗ имеют лабораторные методы исследования. Особый вес они приобретают при дифференциальной диагностике, т. к. большинство пульмонологических заболеваний имеют схожие респираторные проявления.

Анализ крови

Общий анализ крови

Общий анализ крови (ОАК) относится к обязательным лабораторным методам исследования, рекомендованным международными и отечественными клиническими рекомендациями по соответствующим нозологиям, а также входит в алгоритмы оказания медицинской помощи согласно медико-экономическим стандартам [7, 8]. ОАК включает в себя определение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, величины гематокрита и эритроцитарных индексов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), подсчет лейкоцитарной формулы. Последнее особенно важно в свете новых рекомендаций GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — Глобальная инициатива по ХОБЛ) и GINA (Global Initiative for Asthma — Глобальная инициатива по бронхиальной астме) при учете эозинофильного воспаления у пациентов с БА и ХОБЛ. Референсные значения нормы составляют от 50 до 250 клеток в 1 мкл. Критическим уровнем является 450 клеток в 1 мкл, что указывает на патологический процесс, связанный с возможным влиянием эозинофилов на воспалительный процесс. При этом, как подчеркивают некоторые авторы, гиперэозинофилия может не коррелировать

с тканевой эозинофилией и содержанием эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже [9]. Кроме того, уровень эозинофилов в периферической крови является важным показателем при решении вопроса о применении ИГКС у пациента с ХОБЛ, а также при эскалации или деэскалации терапии.

Острофазовые белки

Острофазовые белки (ОБ) — это белки коагуляции, транспортные белки, которые также являются медиаторами иммунной системы. ОБ непосредственно участвуют в процессах элиминации повреждающих факторов, способствуют локализации очага повреждения и восстановлению нарушенной структуры клеток и органов, а также их функций. Фибриноген в большей степени имеет отношение к сосудистым реакциям при воспалении, в то же время другие маркеры, будучи многофункциональными, участвуют в реализации многочисленных иммунных процессов [10].

С-реактивный белок (СРБ) — стимулятор иммунных реакций, в т. ч. фагоцитоза, принимает участие в Т- и В-иммунных ответах, активирует классическую систему комплемента. Синтез СРБ происходит преимущественно в гепатоцитах, инициируется антигенами, иммунными комплексами, бактериями, грибами, при травме. Как правило, СРБ в сыворотке здорового человека отсутствует, за исключением некоторых физиологических процессов [10]. Тест на СРБ имеет прямую корреляцию с СОЭ. Оба показателя резко возрастают в начале заболевания, но СРБ реагирует раньше, чем изменяется СОЭ. В лабораторной диагностике этот тест применяется для наблюдения за течением заболевания и контроля эффективности проводимой терапии. Кроме того, концентрация СРБ в крови ассоциирована с активностью заболевания и стадией процесса.

Уровень фибриногена имеет тенденцию к увеличению при различных воспалительных реакциях, это чувствительный маркер воспаления и некроза тканей, основной белок плазмы, напрямую влияющий на скорость оседания эритроцитов. С ростом концентрации фибриногена СОЭ также увеличивается. Рост концентрации фибриногена в плазме, в т. ч. при нормальных значениях, коррелирует с увеличением риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Прокальцитонин (ПКТ) является более специфичным маркером бактериальной инфекции, чем СРБ. Является предшественником гормона кальцитонина и вырабатывается несколькими типами клеток в различных органах под влиянием провоспалительных агентов, в первую очередь бактерий. Уровень ПКТ выше 2 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствует об инфекционной природе воспаления [11]. Контроль динамики уровня ПКТ может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки эффективности проводимой терапии при инфекционном процессе.

Натрийуретические пептиды

У 60% пациентов старше 65 лет наблюдается сочетанное течение ХРЗ, чаще всего с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На этом этапе чрезвычайно важна дифференциальная диагностика одышки, как наиболее частого симптома при коморбидных заболеваниях. Определенную помощь в этом вопросе оказывает определение натрийуретических пептидов — BNP и NT-proBNP.

Для исключения хронической сердечной недостаточности принято использовать порог менее 125 пг/мл для возраста до 75 лет; порог менее 450 пг/мл для возраста старше 75 лет; для исключения острой сердечной недостаточности — менее 300 пг/мл [12].

Иммуноглобулин E

IgE был выделен в 1960-х гг. из сывороток больных атопией и множественной миеломой. При контакте IgE, адсорбированного на клетках, с аллергеном образуются комплексы «IgE-специфический антиген», что сопровождается проникновением ионов кальция внутрь клетки-мишени, активацией в ней различных биохимических процессов и повышением концентрации гистамина и других биологически активных веществ (БАВ) из тучных клеток, базофилов и эозинофилов, на мембране которых как раз и фиксированы IgE. Поступление вышеперечисленных БАВ в межклеточное пространство сопровождается местной воспалительной реакцией, которую в клинике мы видим в виде ринита, бронхита, БА, анафилактического шока [13].

Как указывает ряд авторов, при анализе уровня IgE необходимо учитывать некоторые особенности и диагностические ограничения.

- При определении специфического IgE не следует преувеличивать его диагностическую роль и диагноз аллергии выставлять лишь на основании этого показателя.
- Обнаружение аллерген-специфического IgE не является 100% патогномичным.
- В то же время отсутствие специфического IgE или его низкая концентрация в сыворотке периферической крови не исключает возможности участия IgE-зависимого механизма.

• Антитела других классов иммуноглобулинов, имеющие высокую специфичность для данного аллергена, особенно класса IgG, могут в некоторых случаях стать причиной ложноотрицательных результатов.

• Высокие концентрации общего IgE, к примеру у отдельных больных атопическим дерматитом, могут давать ложноположительные результаты.

• Сходные результаты для различных аллергенов не означают их одинакового клинического значения, т. к. способность к связыванию с IgE у разных аллергенов может различаться [13].

Для определения сенсибилизации к респираторным аллергенам и оценки вероятности аллергического характера патологии при неясной симптоматике у пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей применяется тест Phadiator ImmunoCAP. Он направлен на выявление IgE к смеси наиболее распространенных ингаляционных аллергенов (пыльцы деревьев, трав, аллергенов шерсти домашних животных, клещей домашней пыли, плесени). Это исследование предназначено для первичного скрининга с учетом возможной одновременной сенсибилизации к разным аллергенам или перекрестной сенсибилизации с охватом аллергенов, которые обычно являются основой развития атопии.

Эозинофильный катионный белок

Эозинофильный катионный белок (eosinophilic cationic protein — ECP) представляет собой один из компонентов специфических секреторных гранул эозинофилов человека. Основные свойства ECP обусловлены вы-

Таблица 1. Болезни и состояния, сопровождающиеся повышением содержания общего IgE сыворотки крови

Болезни и состояния	Возможные причины
Аллергические болезни: а) атопические болезни: • аллергический ринит • атопическая БА • атопический дерматит • аллергическая гастроэнтеропатия б) анафилактические болезни: • системная анафилаксия • крапивница — ангионевротический отек	Множественные аллергены: • пыльцевые • пылевые • эпидермальные • пищевые • лекарственные препараты • химические вещества • металлы • чужеродный белок
Аллергический бронхопульмональный аспергиллез	Неизвестны
Гельминтозы	Состояния связанные с защитным иммунитетом
Гипер-IgE синдром (синдром Джоба)	Дефект Т-супрессоров
Селективный IgA-дефицит	Дефект Т-супрессоров
Синдром Вискотта — Олдриджа	Неизвестны
Тимусная аплазия (синдром Ди-Джорджи)	Неизвестны
IgE-миелома	Неоплазия IgE-продуцирующих плазматических клеток
Реакция «трансплантат против хозяина»	Дефект Т-супрессоров

соким содержанием аргинина. ECP связан с механизмами антигельминтной, антибактериальной, противоопухолевой, а также определенной противовирусной активности эозинофилов. Выраженное эозинофильное воспаление, которое наблюдается при аллергической реакции, может приводить к повреждению собственных тканей, одним из механизмов которого является токсическое действие ECP. Уровень ECP в большинстве случаев коррелирует с тяжестью клинических симптомов БА, отражая выраженность эозинофильного компонента воспаления, и может служить маркером определения тяжести БА с определенными ограничениями. У пациентов с атопией наблюдаются более высокие концентрации ECP, даже когда число эозинофилов в периферической крови имеет нормальные значения. В условиях широкого применения иммунобиологических препаратов для таргетной терапии важно, что уровень ECP превышает норму как при IgE-опосредованной, так и при не-IgE-опосредованной атопии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ $\alpha 1$ -АНТИТРИПСИНА

В Федеральных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХОБЛ подчеркивается, что пациентам с ХОБЛ моложе 45 лет, пациентам с быстрым прогрессированием ХОБЛ или при наличии эмфиземы преимущественно в базальных отделах легких рекомендуется определять уровень $\alpha 1$ -антитрипсина в крови [8].

Связь дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина с повышенным риском развития эмфиземы легких была впервые показана в работах Laurell и Eriksson, которые в 1963 г. описа-

ли отсутствие $\alpha 1$ -фракции у больных с панацинарной эмфиземой [14]. В дальнейшем была описана связь врожденного дефицита данного белка с заболеваниями печени. При воспалительном процессе в легочной ткани $\alpha 1$ -антитрипсин подавляет функцию эластазы, выделяющейся из нейтрофилов, предотвращая деградацию белка соединительной ткани (эластина) в стенках альвеол и развитие эмфиземы легких. Он модулирует локальный иммунный ответ, обладает антиоксидантным и антимикробным действием, ингибирует протеолитические ферменты апоптоза. Концентрация $\alpha 1$ -антитрипсина значительно повышается при остром воспалении различной этиологии, инфекционных, ревматических заболеваниях, злокачественных процессах, при заместительной терапии эстрогенами, приеме пероральных контрацептивов, повышении уровня эстрогенов при беременности, воспалительных процессах в гепатоцитах. Дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина коррелирует с высоким риском развития патологии легких [8].

ИССЛЕДОВАНИЕ МОКРОТЫ

Цитология мокроты. Клеточный состав индуцированной мокроты может характеризовать тип воспаления, который определяют по содержанию в мокроте эффекторных воспалительных клеток — эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов. В настоящее время принято различать 4 клеточных фенотипа: 1) эозинофильный, если количество эозинофилов более 2%; 2) нейтрофильный при числе нейтрофилов 61% и выше; 3) смешанный; 4) неэозинофильный (менее 2% клеток) и ненейтрофильный (менее 61% клеток) [8, 15].

Определение данных фенотипов имеет чрезвычайно важное значение в выборе терапии, в частности при назначении ИГКС или антибактериальных препаратов.

Бактериологический анализ мокроты имеет диагностическое значение только при инфекционном обострении заболеваний, а также при определении чувствительности к антибиотикам [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основу диагностики и дифференциальной диагностики основных респираторных заболеваний конечно же составляют клинические методы исследования. Тщательный сбор анамнеза, учет различных нюансов эпидемиологии, особенностей индивидуума обеспечивают до 90% точности диагноза. В этой связи нельзя не вспомнить блестящие клинические описания болезней классиков русской терапевтической школы, когда диагноз напрямую был связан с опытом и наблюдательностью врача. Применение современных методов диагностики существенно облегчает постановку диагноза, но и может увести от правильной трактовки клинической ситуации. В этой связи становится актуальным тщательный анализ всех полученных клинических, лабораторных, инструментальных методов диагностики. Только сопоставив и тщательно взвесив все данные, думающий врач может прийти к единственно правильному решению.

Большинство лабораторных показателей не имеют 100% патогномоничного значения. Риск врачебной ошиб-

ки при этом повышается. Задача клинициста и врача лабораторной диагностики — свести этот риск к минимуму. Поэтому правильная интерпретация лабораторных показателей с учетом всех возможных нюансов играет важную роль в клинической медицине.

Литература

1. Бюллетень ВОЗ «О хронических респираторных заболеваниях». (Электронный ресурс). URL: https://www.who.int/respiratory/about_topic/ru. Дата обращения: 14.07.2019. [WHO Bulletin on Chronic Respiratory Diseases. (Electronic resource). URL: https://www.who.int/respiratory/about_topic/ru. Access date: 14.07.2019 (in Russ.)].
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Урясьев О.М., Фалетрова С.В., Коршунова Л.В. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии. Казанский медицинский журнал. 2016;97(3):394–400. DOI: 10.17750/KMJ2016-394. [Uryasyev O.M., Faletrova S.V., Korshunova L.V. The combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: features of etiology, pathogenesis, diagnosis, pharmacotherapy Kazan Medical Journal. 2016;97(3):394–400 (in Russ.). DOI: 10.17750 / KMJ2016-394].
4. Cingi C., Gevaert P., Mösges R. et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. Clin Transl Allergy. 2017;7:17. DOI: 10.1186/s13601-017-0153-z.
5. Мазитова Н.Н. Классификация профессиональных респираторных заболеваний. Практическая медицина. 2013;5(74):16–20. [Mazitova N.N. Classification of occupational respiratory diseases. Practical Medicine. 2013;5(74):16–20 (in Russ.)].
6. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия и легочная артериальная гипертензия: что нового? Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011;2:5–11. [Avdeev S.N. Pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: what's new? Atmosphere. Pulmonology and allergology. 2011;2:5–11 (in Russ.)].
7. Singh D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J. 2019;53(5):1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
8. Федеральные клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». (Электронный ресурс). URL: http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf. Дата обращения: 14.07.2019. [Federal Clinical Guidelines for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (Electronic resource). URL: http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf. Access date: 14.07.2019 (in Russ.)].
9. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания. РМЖ. 2002;23:1047–1056. [Chuchalin A.G. Hyper eosinophilia for respiratory diseases. RMJ. 2002;23:1047–1056 (in Russ.)].
10. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. С-реактивный белок — новый или старый маркер бронхолегочных инфекций? Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008;4:26–32. [Avdeev S.N., Baymakanova G.E. Is C-reactive protein a new or old marker of bronchopulmonary infections? Atmosphere. Pulmonology and allergology. 2008;4:26–32 (in Russ.)].
11. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. М.; 2015. [Velkov V.V. Comprehensive laboratory diagnosis of systemic infections and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. M.; 2015 (in Russ.)].
12. Кириллова В.В., Соколова Л.А., Мещанинов В.Н., Першанова В.И. Уровень NT-proBNP у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Терапевтический архив. 2018;90:68–72. [Kirillova V.V., Sokolova L.A., Meshchaninov V.N., Pershanova V.I. Level of NT-proBNP in outpatients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Therapeutic Archive. 2018;90:68–72 (in Russ.)].
13. Смирнова О.В., Янченко В.В., Новиков Д.К. Иммуноглобулин Е у пациентов с бронхолегочной патологией. Медицинские новости. 2012;10:90. [Smirnova O.V., Yanchenko V.V., Novikov D.K. Immunoglobulin E in patients with bronchopulmonary pathology. Medical news. 2012;10:90 (in Russ.)].
14. Белевский А.С., Карчевская Н.А., Илькович М.М. и др. Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых (проект Федеральных рекомендаций). Практическая пульмонология. 2017;3:98–108. [Belevsky A.S. Karchevskaya N.A., Ilkovich M.M. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency in adults (draft Federal Recommendations). Practical pulmonology. 2017;3:98–108 (in Russ.)].
15. Чубарова С.В., Собко Е.А., Демко И.В. и др. Клинико-функциональные параметры, содержание оксида азота и особенности клеточного состава индуцированной мокроты при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. РМЖ. 2018;3(1):4–8. [Chubarova S.V., Sobko E.A., Demko I.V. et al. Clinical and functional parameters, the content of nitric oxide and especially the cellular composition of induced sputum in a combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. RMJ. 2018;3(1):4–8 (in Russ.)].