

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ, ПОЄДНАНОГО З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

(21) 99095028

(22) 09.09.1999

(24) 15.03.2001

(45) 15.03.2001, Бюл. № 2, 2001 р.

(72) Фещенко Юрій Іванович, Яшина Людмила
Олександрівна, Ігнат'єва Вікторія Ігорівна, Ново-
сад Фелікса Йосипівна, Полянська Марина Олек-
сандрівна, Лехан Оксана Ярославівна, Туманов
Андрій Миколайович, Куц Володимир Васильович,
Гуменюк Галина Львівна(73) ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ.Ф.Г.ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НА-
УК УКРАЇНИ(57) Спосіб діагностики алергічного риніту, поєд-
наного з бронхіальною астмою, що включає збір
алергологічного анамнезу, дослідження клінічних
симптомів алергічного риніту і бронхіальної астми,
проведення риноскопії, який відрізняється тим,
що додатково досліджують кількість і функціона-
льну активність еозинофілів у назальному змиві, і
при підвищенні кількості еозинофілів більш ніж 3%
і підвищенні їх функціональної активності: ПФ - на
8 %, ФЧ - на 2,7 умов. од., НСТ - на 25,5 % і вище
відносно показників здорових осіб - діагностують
алергічний риніт, поєднаний з бронхіальною аст-
мою.

Винахід відноситься до галузі медицини, а
саме, оториноларингології і пульмонології і може
бути застосований для діагностики алергічного
риніту у хворих на бронхіальну астму.

Згідно з міжнародним Консенсусом по
діагностиці та лікуванню риніту (1993 р.) хронічний
риніт характеризується двома або більше симпто-
мами (закладання носу, ринорея, чхання, зуд), які
проявляються не менше 1 години на добу протя-
гом 4 (або більше) днів на тиждень протягом три-
вального часу.

Характерними ознаками алергічного риніту є
чхання, водянисті виділення з носа, затруднення
носового дихання та свербіння, яке може поширю-
ватися на ніс, горло, а також очі. Наявність значно-
го свербіння назавгал є диференційною ознакою
алергічного риніту щодо інших форм ринітів.

Алергічний риніт може бути сезонним або
цілорічним. Найпоширенішими сезонними алерге-
нами є пилок. Експозиція пилків дерев триває на-
весні та раннім літом; експозиція пилків трав по-
ширюється від весни до середини літа; експозиція
пилків бур'янів, передусім амброзії, триває від се-
редини серпня аж до заморозків. Менш пошире-
ними сезонними алергенами є спори плісняви в
підвищених кількостях, починаючи від літа протя-
гом усієї осені.

Цілорічний алергічний риніт пов'язаний на-
самперед з експозицією побутових алергенів, пе-
редусім хатнім кліщем і лupoю тварин. Іншими
поширеними алергенами є спори хатньої плісняви
та рештки тарганів.

Відомий спосіб діагностики алергічного
риніту, який полягає у тому, що проводять
імунологічне дослідження гуморального імунітету у
нерозведеному назальному секреті, отриманому
за допомогою ватного тампону. Імуноглобуліни
класів G, A, M, SA, D визначають за методом
радіальної імунодифузії по Mancini. Загальний та
алергенспецифічний імуноглобулін E визначають
радіоімуними методами з використанням наборів
"Phaderbas IgE PRIST" і "Phaderbas RAST" ("Phar-
macia"). Процент місцевого синтезу імуногло-
булінів визначають за формулою Dopoval в мо-
дифікації H. Deusch, S. Johansson (див. Denschi
H., Johansson S.G.O. // Clin.exp. Immunol. - 1974. -
Vol. 16. - P. 4012-412).

Але цей спосіб діагностики алергічного риніту
вимагає наявності спеціального коштовного облад-
нання, реактивів для його виконання. Крім того, цей
спосіб діагностики не дає повної характеристики
ступеню алергічного запалення, так як не дозволяє
визначити кількісний склад і функціональну ак-
тивність основних клітин алергічного запалення
(еозинофілів і тучних клітин).

В якості прототипу обраний відомий спосіб
діагностики алергічного риніту, поєднаного з
бронхіальною астмою, який включає збір алерго-
логічного анамнезу, дослідження клінічних сим-
птомів алергічного риніту і бронхіальної астми та
об'єктивний огляд ЛОР-органів (пряма та непряма
риноскопії, фарингоскопії) (див. Сидоренко Е.Н.
Клиническая аллергология - К.: Здоров'я, 1991.-
257с.)

Однак, відомий спосіб діагностики алергічного риніту, поєднаного з бронхіальною астмою, має такий недолік:

- визначення тільки клінічних симптомів риніту і проведення риноскопії у хворих на бронхіальну астму не дозволяє точно визначити алергічну природу риніту, так як подібні симптоми часто спостерігаються при вазомоторних та гострих інфекційних ринітах (див. Отчет о международном консенсусе по диагностике и лечению ринита // Российская ринология. - 1996. - N 4 - С. 5 - 47., Актуальные вопросы изучения эпидемиологии аллергических заболеваний. / Богова А.В., Пухлик Б.М., Платков Е.М., Хожанова И.М // Иммунология. - 1988. - N 1. - С. 84 - 86).

В основу винаходу поставлена задача удосконалити спосіб діагностики алергічного риніту, поєднаного з бронхіальною астмою, в якому шляхом дослідження в назальному змиві кількості і функціональної активності основних клітин алергічного запалення (еозинофілів) досягається підвищення точності діагностики, на підставі чого призначається адекватна протиалергічна терапія цьому контингенту хворих.

Поставлене завдання вирішується тим, що у відомому способі діагностики алергічного риніту, поєднаного з бронхіальною астмою, що включає збір алергологічного анамнезу, дослідження клінічних симптомів алергічного риніту і бронхіальної астми, проведення риноскопії, згідно з винаходом, додатково досліджують кількість і функціональну активність еозинофілів у назальному змиві, і при підвищенні кількості еозинофілів більш ніж 3% і підвищенні їх функціональної активності: ПФ - на 8 %, ФЧ - на 2,7 умов. од., НСТ - на 25,5 % і вище відносно показників здорових осіб - діагностують алергічний риніт, поєднаний з бронхіальною астмою.

Функціональну активність еозинофілів в назальному змиві оцінюють за визначенням поглинальної активності (проценту фагоцитозу, фагоцитарного числа) та киснезалежного метаболізму (НСТ-тесту).

Фагоцитарне число (ФЧ) - кількість мікрочастинок латексу, яку в середньому поглинає один еозинофіл.

Процент фагоцитозу (ПФ) - кількість еозинофілів із 100, які проявляють фагоцитарну активність.

Реакція визначення киснезалежного метаболізму (НСТ-тест) базується на відновленні нітросинього тетразоліа при його взаємодії з активованим еозинофілом. Під дією реакції ферментів НАДН і НАДФН оксидази утворюються темно-сині гранули диформаза, які накопичуються в середині або на поверхні клітини. За інтенсивністю реакції можна судити про активність киснезалежних механізмів.

Отримані в результаті досліджень дані порівнювались з даними 20 здорових осіб (донорів крові). В результаті проведених нами досліджень визначено, що відсутність або наявність 1 %-3 % еозинофілів у назальному змиві при незмінній їх функціональній активності: ПФ (49,0±2,5)%, ФЧ (13,9±0,42) умов. од., НСТ (45,5±2,50)% свідчить про звичайний стан слизової оболонки носоглотки, а наявність більш ніж 3% еозинофілів і підвищення

їх функціональної активності: ПФ - на 8 %, ФЧ - на 2,7 умов. од., НСТ - на 25,5 % і вище відносно показників здорових осіб - про виникнення алергічного запалення у носоглотці у хворих на бронхіальну астму

Такі зміни у назальному змиві при алергічному риніті обумовлені тим, що алергічний риніт і бронхіальна астма є проявами одного і того ж патологічного процесу, а саме - порушенням імунологічної реактивності організму. Запалення при алергічному риніті, поєднаному з бронхіальною астмою носить алергічний характер і обумовлено активацією багаточисленних клітин запалення під впливом різних стимулів. Відомо, що в залежності від важкості перебігу алергічного риніту, поєднаного з БА, зростає кількість і важкість симптомів і загострень, змінюється склад і кількість клітин запалення. Так, при легкій важкості перебігу основними клітинами запалення є еозинофіли і тучні клітини, при середньоважкому та важкому перебігу основну роль в запальному процесі грають Т-лімфоцити (Т2-лімфоцити-хелпери).

Спосіб здійснюють таким чином.

Проводять збір алергологічного анамнезу у хворих. Визначають алергічні реакції на сезонні, інфекційні або побутові алергени, харчові продукти або лікарські препарати, які проявляються у вигляді змін на шкірі, появою або посиленням бронхіальної обструкції, симптомів алергічного риніту, набряком Квінке та іншими проявами алергії.

У хворих також виявляють клінічні ознаки алергічного риніту і бронхіальної астми. Клінічними симптомами алергічного риніту є: чхання, особливо параксизмальне; ринорея з водянистими та слизовими виділеннями; свербіж у носі; закладання носа; добовий ритм (гірше вдень, краще вночі), супутній кон'юнктивіт (при сезонному алергічному риніті); поширення запалення на придаткові пазухи, горло, гортань, евстахієві труби, середнє вухо - алергічна риносинусопатія). При наявності скарг на задишку, кашель, виділення харкотиння, а також наявності жорсткого дихання і сухих свистячих хрипів при аускультативному дослідженні, зворотності бронхіальної обструкції при дослідженні показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) в пробі з бронхолітиком, визначають бронхіальну астму.

При об'єктивному огляді ЛОР - органів використовують наступні загальноприйняті методики: пряма та непряма риноскопія, фарингоскопія. При риноскопії визначають: набухання слизової оболонки носової перетинки, набряк нижніх і середніх носових раковин, слизова оболонка блідо-сіра з блакитним відтінком, блискуча, з мармуровим малюнком.

Після цього збирають назальний змив із носа. Для цього в кожний носовий хід поступово вводять по 10 мл фізіологічного розчину, а отриманий змив збирають у центрифужні пробірки. Для виділення клітин із назального змиву пробірки центрифугують при 1500 об/хв протягом 10 хв. Після цього надосадоочну рідину зливають і додають 1 мл середовища 199.

Дослідження кількості і функціональної активності еозинофілів в назальному змиві проводять за методиками:

1. Поглинальну здатність (процент фагоцитоза (ПФ), фагоцитарне число (ФЧ)) визначають за методикою С.Г. Потаповой (див. Потапова С.Г., Хрустиков О.С. Изучение поглотительной способности нейтрофилов крови с использованием инертных частиц латекса // Проблемы гематологии. - 1977. - №9. - с.58-59).

2. Активність киснезалежного метаболізму (НСТ-тест) за методом В. Park et al. 1998 в модифікації В.М. Глейзера (див. Глейзер О.М. Клиническое значение реакций эозинофилов крови у детей, которые перенесли бронхообструктивный синдром на фоне ОРВИ в зоне экологического неблагополучия: Автореф. дис. канд. мед. наук - Киев. 1993. - 22с.)

І при визначенні кількості еозинофілів більш ніж 3 % і підвищенні їх функціональної активності ПФ - на 8 %, ФЧ - на 2,7 умов. од., НСТ - на 25,5 % і вище відносно показників здорових осіб - діагностують алергічний риніт, поєднаний з бронхіальною астмою.

Наводимо конкретні приклади здійснювання способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом).

Хвора А., 42 роки. Історія хвороби № 604. Знаходилась на лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з 15.03.99 по 6.04.99 року з приводу бронхіальної астми у фазі загострення. Поступила із скаргами на чхання, ринорею з слизовими виділеннями, свербіж у носі, закладання носа. Хвора відмічала сильний приступо-подібний кашель з виділенням слизового харкотиння до 50 мл на добу, приступи задухи у нічний час, задишку при незначному фізичному навантаженні, слабкість, пітливість. Хворіє на протязі 15 років. Загострення 4-5 разів на рік. Останнє загострення за тиждень до поступлення в стаціонар.

Об'єктивно: в легенях на фоні жорсткого дихання білатерально прослуховуються розсіяні сухі хрипи. Тони приглушені, ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічаються двусторонні фіброзні зміни, емфізема легень. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу (FEV1 - 39,4 %). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком FEV1 складало 59,0 %).

При дослідженні ЛОР-органів (риноскопія) визначено: набухання слизової оболонки носової перетинки, набряк нижніх і середніх носових раковин. Слизова оболонка блідо-сіра, атонічна.

Хворій була призначена базисна медикаментозна терапія БА (еуфілін 2,4 % - 5,0 мл, строфантин - 0,4 мл, дексазон - 4 мг внутрішньовенно; сальбутамол, лазальван). Для лікування ціпорічного алергічного риніту використовували флутиказону пропіонат ("Фліксоназе", назальний спрей виробництва фірми Glaxo Wellcom, Велика Британія). Препарат призначали по 100 мкг у кожний носовий хід один раз на день.

Після проведеного лікування кашель у хворій зменшився, харкотиння виділялось у невеликій кількості, задишка турбувала при помірному фізичному навантаженні. Покращились показники ФЗД (FEV1 збільшилось до 71,7 %), але при цьому зберігалися симптоми риніту.

З метою уточнення діагнозу хворій проведено імунологічне дослідження назального змиву.

При імунологічному дослідженні назального змиву процентний склад еозинофілів в риноцитогамі дорівнював 1%. При цьому їх функціональна активність не була порушена. Так, ПФ складав 46%, а ФЧ - 12 умов. од., НСТ-тест - 47 %.

Таким чином, проведені дослідження виявили у даної хворої наявність вазомоторного риніту, який поєднувався з БА. Проведення даній хворій лікування алергічного запалення у носоглотці шляхом застосування флутиказону пропіонат ("Фліксоназе", назальний спрей виробництва фірми Glaxo Wellcom, Велика Британія) було неефективним.

Приклад 2 (за способом, який заявляється).

Хвора М., 42 роки. Історія хвороби № 2382. Знаходилась на лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з 19.01.99 по 8.02.99 року з приводу бронхіальної астми у фазі загострення. Поступила із скаргами на чхання, переважно параксизмальне, ринорею з водянистими та слизовими виділеннями, свербіж у носі, закладання носа. Хвора відмічала сильний приступо-подібний кашель з виділенням слизового харкотиння до 50 мл на добу, приступи задухи у нічний час, задишку при незначному фізичному навантаженні, слабкість, пітливість. Хворіє на протязі 3 років. Загострення 2-3 рази на рік. Останнє загострення за 2 тижні до поступлення в стаціонар.

Об'єктивно: в легенях на фоні жорсткого дихання білатерально прослуховуються розсіяні сухі хрипи. Тони приглушені, ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічаються двусторонні фіброзні зміни, емфізема легень. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу (FEV1 - 59,7 %). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком FEV1 складало 73,9 %).

При дослідженні ЛОР-органів (риноскопія) визначено: набухання слизової оболонки носової перетинки, набряк нижніх і середніх носових раковин. Слизова оболонка блідо-сіра з блакитним відтінком.

При імунологічному дослідженні назального змиву кількість еозинофілів в риноцитогамі дорівнювала 19%. При цьому визначалася їх підвищена функціональна активність. Так, ПФ складав 51%, а ФЧ - 16 умов. од. Киснезалежний метаболізм клітин був значно підвищеним, про що свідчило високе значення НСТ-тесту - 69 %.

Хворій була призначена базисна медикаментозна терапія БА (еуфілін 2,4 % - 5,0 мл, строфантин - 0,4 мл, дексазон - 4 мг внутрішньовенно; сальбутамол, лазальван). Для лікування ціпорічного алергічного риніту використовували флутиказону пропіонат ("Фліксоназе", назальний спрей виробництва фірми Glaxo Wellcom, Велика Британія). Препарат призначали по 100 мкг у кожний носовий хід один раз на день.

Після проведеного лікування кашель у хворій зменшився, харкотиння виділялось у невеликій кількості, задишка турбувала при помірному фізичному навантаженні. Покращились показники

ФЗД (FEV1 збільшилось до 81,5 %). Поряд з цим перестали визначатися симптоми алергічного риніту, нормалізувалася риноскопична картина.

Відбулась нормалізація кількісного складу і функціональної активності еозинофілів назального змиву: кількість еозинофілів в риноцитограмі складала 9%, ПФ складав 47%, а ФЧ - 12 умов. од. Нормалізувався киснезалежний метаболізм клітин (НСТ-тест 59%).

Таким чином, проведені дослідження виявили у даної хворої наявність алергічного запалення при дослідженні назального змиву, що об'єктивно підтвердило алергічну природу захворювання, а нормалізація кількісного складу і функціональної активності еозинофілів після лікування свідчило

про ефективність лікування алергічного риніту, поєднаного з бронхіальною астмою

Запропонований спосіб діагностики алергічного риніту, поєднаного з бронхіальною астмою був застосований у 20 хворих, що складали основну групу. У всіх хворих (100 %) діагноз алергічного риніту був підтверджений імунологічним дослідженням назального змиву за способом, що заявляється. Після проведення курсу лікування флутиказоном пропіонат ("Фліксоназе", назальний спрей виробництва фірми Glaxo Wellcom, Велика Британія), у всіх хворих визначалася позитивна клінічна динаміка, а при імунологічному дослідженні назального змиву нормалізувався кількісний склад еозинофілів та їх функціональна активність (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників кількості і функціональної активності еозинофілів в назальному змиві у хворих на алергічний риніт, поєднаний з бронхіальною астмою

Групи обстежених		Еозинофільні гранулоцити			
		Кількість еозинофілів (%)	ПФ (%)	ФЧ (умов. од.)	НСТ-тест (%)
Здорові особи n = 20		1,06 ± 0,13	49,0 ± 2,50	13,9 ± 0,42	45,5 ± 2,50
Хворі на алергічний риніт, поєднаний з бронхіальною астмою n = 20	До лікування	71,3 ± 3,7*	57,7 ± 1,50 *	16,6 ± 0,27*	71,0 ± 1,95*
	Після лікування	21,3 ± 0,79*	49,7 ± 1,44 *	14,7 ± 0,57 *	64,4 ± 2,05 *

Примітки: 1. * – достовірна відмінність до і після лікування (p < 0,05);

2. * – достовірна відмінність в порівнянні з групою здорових осіб (p < 0,05).

Контрольну групу складали 20 хворих, де діагностика алергічного риніту, поєднаного з БА, проводилася за способом-прототипом. Імунологічне дослідження назального змиву цим хворим не проводилось. Діагноз алергічного риніту визначається за алергологічним анамнезом, клінічними симптомами, даними риноскопії. Після проведення курсу лікування флутиказоном пропіонат ("Фліксоназе", назальний спрей виробництва фірми Glaxo Wellcom, Велика Британія), у 60 % хворих визначалася позитивна клінічна динаміка, а у 40% лікування було неефективним.

Таким чином, у порівнянні з прототипом, запропонований нами спосіб діагностики алер-

гічного риніту, поєднаного з БА, шляхом застосування додаткового імунологічного дослідження назального змиву, дозволяє підвищити точність діагностики алергічного риніту, поєднаного з БА на 40 %, при цьому дослідження кількості і функціональної активності еозинофілів в назальному змиві в динаміці (до і після лікування) є об'єктивним критерієм ефективності лікування алергічного запалення у цього контингенту хворих.

Запропонований спосіб діагностики методично простий, доступний і може бути рекомендований для застосування в терапевтичній практиці.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03