



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55932 (13) A

(51) 7 A61B10/00,G01N1/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РАННЬОЇ СТАДІЇ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

1

2

(21) 2002076193

(22) 25 07 2002

(24) 15 04 2003

(46) 15 04 2003, Бюл. № 4, 2003 р.

(72) Куріло Сергій Миколайович, Кужко Михайло Михайлович, Гульчук Наталія Михайлівна, Подгаєвський Святослав Георгійович, Загаба Людмила Михайлівна, Барбова Анна Іванівна

(73) ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб діагностики ранньої стадії хронічного бронхіту, що включає клініко-рентгенологічне обстеження, визначення показників функції зовнішнього дихання та проведення фібробронхоскопії, який відрізняється тим, що на тлі відсутності клінічних симптомів хронічного

бронхіту або незначної їх виразності, нормальних значень показників функції зовнішнього дихання, або легкого ступеня їх зниження, а також відсутності ознак ендобронхіту, або I ступеня запалення, під час проведення фібробронхоскопії здійснюють біопсію слизової оболонки бронхів з подальшим морфологічним дослідженням отриманого матеріалу, яке передбачає визначення стану м'язового шару при забарвленні барвником ПК-144 і при наявності нерівномірного потовщення м'язів, зміни напрямлення м'язових волокон, переважання м'язової тканини над сполучною, проводять його морфометрію і при виражених ознаках гіпертрофії (товщина м'язового шару більше 0,05мм) діагностують ранню стадію хронічного бронхіту

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме - фтизиатрії та пульмонології, - і може бути використаний для діагностики ранньої стадії хронічного бронхіту

Відомий спосіб діагностики ранньої стадії хронічного бронхіту (ХБ), який включає клініко-рентгенологічне обстеження, визначення показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), проведення фібробронхоскопії з забором бронхоальвеолярного змиву (БАЗ), який отримують шляхом бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) та наступним цитологічним та імунологічним дослідженням БАЗ (див. Куріло С.М. Діагностика доклінічних та ранніх стадій хронічного бронхіту у робітників гранітних кар'єрів. Метод рекомендації - Київ - 1998, - 13 с.) Суть способу полягає у тому, що у хворих при наявності кашлю з виділенням харкотиння, задишки при значному фізичному навантаженні, атрофічному ендобронхіті або I-II ступеню запалення, здійснюють фібробронхоскопію з проведенням БАЛ та подальшим цитологічним та імунологічним дослідженням отриманого матеріалу (БАЗ) і при наявності нормальної кількості та життєздатності клітин, зниження кількості альвеолярних макрофагів, підвищення числа лімфоцитів та нейтрофілів, значного зниження адгезивної та по-

глинальної здатності, секреторного Іg А на тлі підвищення метаболічної активності альвеолярних макрофагів відносно нормальних показників - діагностують ранню стадію хронічного бронхіту

Однак даний спосіб має такі основні недоліки

- недостатня точність дослідження вентиляційної функції легень у зв'язку з тим, що при відсутності клінічних проявів захворювання необхідно довести зв'язок порушення бронхіальної прохідності з запальними або атрофічними змінами в слизовій оболонці бронхів,

- виявить такі симптоми, як кашель, задишка у людей, особливо молодого і середнього віку буває досить важко тому, що вони ще не впливають на фізичну працездатність і толерантність хворих до фізичного навантаження зостається на досить високому рівні,

- метод цитологічного та імунологічного дослідження бронхоальвеолярного змиву, отриманого під час бронхоскопії не в змозі дати об'єктивну картину процесів, які відбуваються в різних шарах бронхіального дерева

В основу винаходу поставлено завдання удосконалити спосіб діагностики ранньої стадії хронічного бронхіту, в якому при умові відсутності клінічних симптомів хронічного бронхіту, або незначної

(13) A  
(11) 55932  
(19) UA

іх виразності, нормальних значень показників ФЗД, або легкого ступеню їх зниження, а також відсутності ознак ендобронхіту, або І ступеню запалення, шляхом проведення фібробронхоскопії, біопсії слизової оболонки бронхів з подальшим морфологічним дослідженням стану м'язевого шару, його морфометрії досягається підвищення точності діагностики ранньої стадії хронічного бронхіту, що дозволяє своєчасно призначити адекватну терапію.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі діагностики ранньої стадії хронічного бронхіту, що включає клініко-рентгенологічне обстеження, визначення показників функції зовнішнього дихання та проведення фібробронхоскопії, згідно з винаходом, на тлі відсутності клінічних симптомів хронічного бронхіту, або незначної їх виразності, нормальних значень показників функції зовнішнього дихання, або легкого ступеню їх зниження, а також відсутності ознак ендобронхіту, або І ступеню запалення, під час проведення фібробронхоскопії здійснюють біопсію слизової оболонки бронхів з подальшим морфологічним дослідженням отриманого матеріалу, яке передбачає визначення стану м'язевого шару при забарвленні барвником ПК-144 і при наявності нерівномірного потовщення м'язів, зміни напрямлення м'язевих волокон, превалювання м'язової тканини над сполучною, проводять його морфометрію і при виражених ознаках гіпертрофії (товщина м'язевого шару більше 0,05мм) - діагностують ранню стадію хронічного бронхіту.

Застосування у винаході барвника ПК-144 (барвника сіл біс - [1 - (4 -сульфобеніл)-3- карбоксипіризон - 5] триметіноксантина, пікрінова кислота, вода дистильована) (див Ас № 1438999 СРСР МКІ<sup>4</sup> А61 В 10/00, 1988)) дає змогу більш детально диференціювати м'язевий та сполучнотканинний шари. Морфометрія м'язевого шару розширює уявлення про характер і особливості розповсюдженості гіпертрофії в стінці бронхіального дерева. Морфологічні дослідження слизової оболонки бронхів дають можливість на гістологічному рівні судити про характер і розповсюдженість процесів, які відбуваються в стінці бронхів, за рахунок чого і досягається точність діагностики.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Хворому проводять клініко-рентгенологічне та функціональне обстеження. При відсутності клінічних симптомів хронічного бронхіту, або незначної їх виразності, нормальних значень показників ФЗД, або легкого ступеню їх зниження, а також відсутності ознак ендобронхіту, або І ступеню запалення, проводять фібробронхоскопію з біопсією слизової оболонки бронхів за методом О. І. Шлак (див. Диагностическая бронхоскопия и биопсия центральных и периферических бронхов у больных хроническим бронхитом. Автореф. дис. канд. мед. наук. Киев, 1985 - 22 с.) з подальшим морфологічним дослідженням отриманого матеріалу. З метою оцінки стану м'язевого шару отриманий біопсійний матеріал забарвлюють ПК-144, при цьому м'язевий шар приймає жовтий колір, сполучнотканинний - червоний.

В подальшому, за допомогою світлового мікроскопа оцінюють зміни м'язевої тканини, співвід-

ношення м'язевої та сполучної тканини, напрямленість волокон та їх товщину. При наявності нерівномірного потовщення м'язів, зміни напрямлення м'язевих волокон, превалювання м'язової тканини над сполучною здійснюють морфометрію м'язевого шару з застосуванням окуляр-мікрометра і при виражених ознаках гіпертрофії (товщина м'язевого шару більше 0,05мм) - діагностують ранню стадію хронічного бронхіту.

Наводимо конкретні приклади застосування способу.

Приклад 1 (за способом - прототипом) Хворий М., 28 років, історія хвороби № 1347. Поступив у відділення фтизіопульмонології Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України з діагнозом: Інфільтративний туберкульоз верхньої долі правої легень у фазі розпаду, МБТ (+). На момент поступлення до стаціонару пред'являв скарги на кашель з незначною кількістю слизового харкотиння, задишку при фізичному навантаженні, слабкість, біль в грудній клітці, підвищення температури тіла до 38°C. Вищезазначені скарги з'явилися 2 тижні тому. За медичною допомогою не звертався. Раніше патології бронхолегеневої системи не спостерігалось. При аускультатції - везикулярне дихання із жорстким відтінком, волоп хрипи над нижніми відділами легень. Рентгенологічно у верхній долі правої легень спостерігається фокус інфільтрації з ознаками розпаду.

Показники ФЗД складали

VC	98,3±2,7
FVC	101,1±1,9
FEV <sub>1</sub>	98,2±3,4
FEV <sub>1</sub> /VC	89,1±2,2
MEF <sub>25</sub>	83,5±2,1
MEF <sub>50</sub>	92,6±2,9
MEF <sub>75</sub>	91,4±2,7
PEF	75,6±3,6

Приведені показники свідчили про наявність у хворого порушень ФЗД (VC, FEV<sub>1</sub>/VC, PEF) за рестриктивним типом [оцінка показників ФЗД проводилась за допомогою належних величин, що розроблені Р. Ф. Клементом та ін. (1986) (див. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей /Р. Ф. Клемент, А. А. Лаврушник, П. А. Тер-Погосян и др. -Л, 1986 -79с.)].

З метою виявлення ранньої стадії хронічного бронхіту була проведена фібробронхоскопія з БАЛ.

При бронхоскопії була встановлена І ступінь запалення слизової бронхів, в бронхоальвеолярному змиві нормальна кількість ( $0,8 \times 10^6$ ) та життєздатність (71,1 %) клітин, зниження кількості альвеолярних макрофагів (53,5 %), підвищення числа лімфоцитів (15,7 %) та нейтрофілів (30,8 %), значне зниження адгезивної (33,2 %) та поглинальної (36,3 %) здатності, секреторного Ig A (0,9 на од. білка) на тлі підвищення метаболічної активності альвеолярних макрофагів (41,3 %) відносно нормальних показників.

Таким чином, у зв'язку зі змінами в стані місцевого імунітету можливо констатувати наявність ранньої стадії хронічного бронхіту.

Після курсу лікування в стаціонарі показники ФЗД у хворого склали

VC	111,3±3,7
FVC	120,1±1,9
FEV <sub>1</sub>	100±2,4
FEV <sub>1</sub> /VC	102,1±2,2
MEF <sub>25</sub>	89,5±1,1
MEF <sub>50</sub>	95,6±2,6
MEF <sub>75</sub>	91,6±2,7
PEF	95,6±4,6

Тобто, після закінчення курсу лікування не спостерігалось порушень показників функції зовнішнього дихання

Проведення бронхоскопії, БАЛ з подальшим його цитологічним та імунологічним дослідженням не виявило виражених патологічних змін

Таким чином, діагностувати ранню стадію хронічного бронхіту у хворого, незважаючи на деякі клінічні прояви не вдалося

Але проведена під час повторної фібробронхоскопії біопсія слизової бронхів з подальшим морфологічним дослідженням отриманого матеріалу дала змогу констатувати наявність нерівномірного потовщення м'язів, зміни направлення м'язевих волокон та набряк між ними, превалювання м'язової тканини над сполучною Морфометрія біопсійного матеріалу виявила потовщення м'язового шару до 0,2мм

Таким чином, у даному випадку імунологічне дослідження не дозволило діагностувати патологічні зміни в бронхах, тоді як застосування способу, що пропонується, дало змогу встановити наявність ранньої стадії хронічного бронхіту, що в свою чергу свідчило про необхідність подальшого лікування в амбулаторних умовах

Спостереження за хворим дало можливість констатувати наявність клінічних ознак хронічного бронхіту через 2 роки після ліквідування туберкульозного процесу в легенях

Приклад 2 (за способом, що заявляється)  
Хвора Д 38 років, історія хвороби № 1458 Поступила у відділення фтизіопульмонології Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України з діагнозом Інфільтративний туберкульоз верхньої долі лівої легень у фазі розпаду, МБТ (-) На момент поступлення до стаціонару скарги не пред'являла Раніше хвороб легень не спостерігалось На хронічний бронхіт не хворіла При аускультатції -везикулярне дихання, хрипи не вислуховувалися Рентгенологічно у верхній долі лівої легень спостерігається фокус інфільтрації з признаками розпаду Показники ФЗД складали

VC	110,3±2,4
FVC	101,1±1,5
FEV <sub>1</sub>	100,2±2,3
FEV <sub>1</sub> /VC	109,3±2,5
MEF <sub>25</sub>	89,6±1,1
MEF <sub>50</sub>	92,8±2,7
MEF <sub>75</sub>	95,6±2,9
PEF	98,3±3,4

Таким чином, початково не визначались порушення показників функції зовнішнього дихання

З метою визначення наявності ранньої стадії

хронічного бронхіту хворій проведена бронхоскопія з БАЛ Патологія слизової оболонки бронхів на виявлено Враховуючи відсутність клінічних проявів, порушень ФЗД, патології бронхіального дерева, незначні зміни в стані місцевого імунітету (зниження кількості альвеолярних макрофагів, незначне підвищення лімфоцитів, нейтрофілів, зниження адгезивної і поглинальної здатності) встановити ранню стадію хронічного бронхіту попереднім способом було неможливо Виходячи з цього, хворій під час фібробронхоскопії проведена біопсія слизової бронхів Після морфологічного дослідження матеріалу з визначенням стану м'язового шару були отримані наступні результати нерівномірне потовщення м'язів, змінено направлення м'язевих волокон, превалювання м'язової тканини над сполучною Морфометрія біопсійного матеріалу виявила потовщення м'язового шару до 0,09мм

Виходячи з вищеведеного, на відміну від попереднього способу, запропонованим методом вдалося встановити наявність ранньої стадії хронічного бронхіту у хворої на туберкульоз легень і призначити адекватну терапію

Після курсу лікування показники зовнішнього дихання склали

VC	111,3±3,4
FVC	101,8±1,7
FEV <sub>1</sub>	102,2±1,3
FEV <sub>1</sub> /VC	110,2±1,5
MEF <sub>25</sub>	90,6±1,1
MEF <sub>50</sub>	93,8±2,4
MEF <sub>75</sub>	96,7±2,8
PEF	97,3±3,2

Показники ФЗД після курсу лікування також залишалися у межах норми

Хворій проведений повторний поетапний метод виявлення ранньої стадії хронічного бронхіту Морфологічне дослідження отриманого матеріалу виявило наступні зміни нерівномірне потовщення м'язів, м'язеві волокна розташовуються в подовженому напрямку, превалювання м'язової тканини над сполучною Морфометрія біопсійного матеріалу виявила потовщення м'язового шару до 0,07 мм

Враховуючи те, що на ранній стадії хвороба може бути зворотною, тобто, поряд з незворотнім (морфологічним) є зворотній (функціональний) компонент при ХБ, хворій показано в подальшому спостереження і лікування в амбулаторних умовах

Запропонованим способом було обстежено 62 хворих на туберкульоз легень на тлі відсутності клінічних проявів захворювання на ХБ, нормальних показників функції зовнішнього дихання, або з легким ступенем їх зниження, з наявністю клінічних проявів хронічного бронхіту та порушенням функції зовнішнього дихання по обструктивному типу У 21 хворого туберкульоз легень не супроводжувався клінічними проявами хронічного бронхіту (I основна група), у 23 спостерігалися клінічні прояви ХБ і туберкульозу легень (II основна група) Для контролю було обстежено 12 хворих на хронічний бронхіт (I контрольна група), 6 осіб без бронхолегеневих захворювань (II контрольна група)

В першій основній групі запропонованим ме-

тодом у 89,8 % хворих вдалося діагностувати наявність ранньої стадії хронічного бронхіту

В другій основній та I контрольній групах вдалося підтвердити у всіх обстежених наявність хронічного бронхіту

В II контрольній групі у 31,3 % хворих знайдені ознаки ранньої стадії хронічного бронхіту

Крім цього, статистично підтверджена вірогідність відмінностей морфологічних показників між групами та контрольними групами, що свідчить про достовірність способу, що заявляється, і можливість його використання для діагностики ранньої стадії хронічного бронхіту при відсутності його клінічних, функціональних та бронхологічних проявів у хворих на туберкульоз легень

Таким чином, на підставі вищезгаданих даних нами встановлено, що у хворих на туберкульоз легень з метою діагностики ранньої стадії хронічного бронхіту доцільно проводити фібробронхоскопію з біопсією слизової оболонки бронхів і при наявності морфологічних порушень нерівномірного потовщення м'язів, зміни направлення м'язевих волокон, превалювання м'язової тканини над сполучною, ознаках гіпертрофії (товщина м'язового шару більше 0,05мм) – діагностували ранню стадію хронічного бронхіту у хворих на туберкульоз легень

Перевагами, способу, що пропонується в порівнянні з прототипом є

- можливість діагностики ранньої стадії хронічного бронхіту у хворих на туберкульоз легень на тлі відсутності його клінічних, функціональних та бронхологічних проявів,

- проведення морфологічних досліджень дозволяє більш об'єктивніше охарактеризувати процеси, які проходять в слизовій оболонці бронхіального дерева,

- ефективність способу при відсутності побічних реакцій на біопсію слизової бронхів,

- діагностика ранньої стадії хронічного бронхіту дозволяє вчасно призначити адекватну терапію

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє підвищити точність діагностики ранньої стадії хронічного бронхіту у хворих на туберкульоз легень, у яких відсутні його клінічні, функціональні та бронхологічні прояви. Використання способу дозволяє призначити адекватну терапію на початкових стадіях розвитку хронічного бронхіту у хворих на туберкульоз легень, і дає змогу підвищити ефективність лікування, запобігти прогресуванню хвороби. Спосіб є простим, доступним і може знайти широке використання в фтизіатричних клініках