



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **56531** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/53 (2011.01)
G01N 33/48 (2011.01)
A61B 5/08 (2011.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ І ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМУ СИНДРОМІ

1

(21) u201014050

(22) 25.11.2010

(24) 10.01.2011

(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.

(72) КОСТИК ОЛЬГА ПЕТРІВНА, ІЛЬНИЦЬКИЙ ІВАН ГРИГОРОВИЧ, ВИТРИХОВСЬКИЙ ОРЕСТ ЯРОСЛАВОВИЧ, ВОЛЬНИЦЬКА ХРИСТИНА ІГОРІВНА, БІЛОЗІР ЛІДІЯ ІВАНІВНА

(73) КОСТИК ОЛЬГА ПЕТРІВНА, ІЛЬНИЦЬКИЙ ІВАН ГРИГОРОВИЧ, ВИТРИХОВСЬКИЙ ОРЕСТ

2

ЯРОСЛАВОВИЧ, ВОЛЬНИЦЬКА ХРИСТИНА ІГОРІВНА, БІЛОЗІР ЛІДІЯ ІВАНІВНА

(57) Спосіб діагностики бронхіальної астми і хронічного обструктивного захворювання легень у хворих при бронхообструктивному синдромі, що включає проведення клініко-функціональних способів обстеження, який **відрізняється** тим, що додатково визначають профіль інтерлейкінів - прозапальних IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , протизапального IL-4 та субпопуляції лімфоцитів CD₃, CD₄, CD₈, CD₄/CD₈, CD₁₆.

Корисна модель стосується медицини, зокрема пульмонології, може бути використана для діагностики бронхіальної астми (БА) і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у хворих при бронхообструктивному синдромі (БОС).

Відомо, що основним клінічним проявом бронхіальної астми і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є бронхіальна обструкція. Під синдромом бронхіальної обструкції розуміють клінічний симптомо-комплекс, основною ознакою якого є експіраторна задишка внаслідок обмеженого потоку повітря в бронхіальному дереві, що зумовлений бронхо-спазмом, набряком слизової і дискринією [Сахарчук І.І. та співавт. Клінічна пульмонологія. - Київ: Книга - плюс, 2003. - 368 с.].

У пацієнтів з тривалими явищами бронхіальної обструкції перкуторні і аускультативні дані багато в чому залежать від ступеня бронхіальної обструкції та емфіземи легень. В клінічній практиці важливе значення має діагностика бронхіальної обструкції при БА і ХОЗЛ. Бронхіальна обструкція у пацієнтів з БА лабільна протягом доби, тому основними ознаками БА є варіабельна та зворотна обструкція в поєднанні з гіперреактивністю бронхів. Бронхіальна обструкція при ХОЗЛ більш стійка протягом

доби, але при кожному загостренні запального процесу в трахеобронхіальному дереві бронхіальна обструкція наростає і стає більш рефрактерною на проведення бронходилатуючої терапії [Фещенко Ю.І. Оптимизация диагностики хронических обструктивных заболеваний легких в Украине: первый этап пройден, начнется ли следующий? // Здоров'я України. - 2008. - № 17. - с. 18-19].

Одним з основних патогенетичних механізмів бронхіальної обструкції у хворих на БА є неадекватний мукоциліарний кліренс, механізми порушення якого надзвичайно складні у зв'язку з фізіологічною полікомпонентністю структури і факторів регуляції [Перцева Т.А. и соавт. Новые подходы в исследовании мукоцилиарного клиренса у пациентов с бронхолегочной патологией. // Укр. пульмон. журнал. - 2005. - № 4. - с. 69-70].

Значну роль серед механізмів, що підтримують хронічне запалення при БА, відіграють порушення клітинного метаболізму, найбільш виражені у хворих тяжкою формою астми, оскільки саме вони опосередковують порушення цитокінових взаємозв'язків, дисбаланс в системі ПОЛ - АОЗ і вимагають раціональної корекції (Ячник А.І., Победенная Г.П. Механизмы реализации хронического воспаления при бронхиальной астме и воз-

(19) **UA** (11) **56531** (13) **U**

можные подходы к лечению // Укр. пульмон. журнал. - 2005. - № 1. - с. 60-62).

Враховуючи, що і БА, і ХОЗЛ об'єднують патогенетичні та клінічні прояви і симптоми, діагностиці суттєво допомагають лабораторні та інструментальні методи обстеження.

Відомий спосіб діагностики БА і ХОЗЛ при бронхообструктивному синдромі, який включає клініко-функціональні методи обстеження з визначенням комплексу клінічних симптомів та особливостей порушення функції зовнішнього дихання згідно з «Протоколами надання медичної допомоги хворим на БА і ХОЗЛ [Наказ № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»]. Він полягає в тому, що варіабельна бронхообструкція, яка зворотна спонтанно або під впливом терапії, що проявляється рецидивуючими симптомами свистячого дихання, ядухи, кашлю, особливо вночі та рано-вранці, а також значенням ПОШ_{вид} та ОФВ₁ > 12 % за результатами фармакологічної проби з β₂-агоністом короткої дії, дає право діагностувати БА.

При наявності хронічного кашлю, який частіше турбує вночі, задишки, яка посилюється поступово впродовж років, наростанні бронхіальної обструкції та неповністю зворотного обмеження прохідності дихальних шляхів після прийому бронхолітика (ОФВ₁ < 80 % на тлі співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ < 70 %), діагностують ХОЗЛ.

Недоліком клініко-функціональних ознак та критеріїв діагностики БА і ХОЗЛ є те, що у важких випадках перебігу ХОЗЛ значно зменшується ФЖЄЛ, а співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ збільшується і втрачає свою діагностичну цінність.

В основу корисної моделі поставлено завдання удосконалення способу діагностики БА і ХОЗЛ, шляхом додаткового проведення імунологічних досліджень при традиційному обстеженні, за рахунок чого буде досягнуто розширення критеріїв діагностики і підвищення ефективності діагностики БА і ХОЗЛ при прогресуванні хронічної дихальної недостатності.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі діагностики БА і ХОЗЛ у хворих при бронхообструктивному синдромі, що включає проведення клініко-функціональних способів обстеження, згідно з корисною моделлю, додатково визначають профіль інтерлейкінів - прозапальних IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α, протизапального IL-4 та субпопуляції лімфоцитів CD₃, CD₄, CD₈, CD₄/CD₈, CD₁₆.

Використання імунологічних методик з визначення характеру інтерлейкінового обміну та субпопуляції лімфоцитів зумовлено пошуком нових критеріїв, які є доступними і підвищують ефективність

діагностики БА і ХОЗЛ при прогресуванні хронічної дихальної недостатності.

Важливу роль у виникненні і підтримці підвищеної чутливості бронхів при бронхообструктивному синдромі відіграють різні клітинно-медіаторні механізми [Arm J.P., Lee T.H. The pathologic of bronchial asthma // *Ad immunol.* - 1992. - Vol. 51/ - P. 323-382]. Доведено, що основну роль в підтриманні запалення і формуванні підвищеної реактивності і чутливості бронхів відіграють різні клітинні ефектори і цитокіни [Vrugt B., Albers R. Inflammation and bronchial hyperresponsiveness in allergic asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Medicine.* - 1993. - Vol. 87, Suppl.B. - P.3-7]. Відповідно, у хворих з хронічними неспецифічними захворюваннями легень, до яких належать БА і ХОЗЛ, патохімічні і патофізіологічні зміни призводять до активації системи цитокінів, які викликають різні клітинні відповіді і беруть участь в імунних і запальних процесах (Hobbs K., Negri J., Klinnert M. et al. Interleukin-10 and transform growth factor-beta promoter polymorphisms in allergies and asthma // *Lipids.* - 1998. - Vol. 158 (6). - P. 1958-1962).

Додаткове визначення інтерлейкінового профілю в супернатанті з лімфоцитів периферичної крові методом імуноферментного аналізу крові та субпопуляцій лімфоцитів зумовлено пошуком нових додаткових критеріїв для діагностики БА і ХОЗЛ у випадках прогресування хронічної дихальної недостатності.

Спосіб діагностики бронхіальної астми і хронічного обструктивного захворювання легень у хворих при бронхообструктивному синдромі проводять таким чином.

Хворим при бронхообструктивному синдромі проводять клініко-функціональні способи обстеження: клініко-анамнестичні та загальнолабораторні, рентгенологічні, визначення функції зовнішнього дихання з проведенням фармакологічної проби з β₂-агоністом короткої дії, додатково проводять визначення профілю інтерлейкінів - прозапальних IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α, протизапального IL-4 та субпопуляції лімфоцитів CD₃, CD₄, CD₅, CD₄/CD₈, CD₁₆.

Зростання ПОШ_{вид} та ОФВ₁ > 12 % за результатами фармакологічної проби з β₂-агоністом короткої дії, зростання IL-2, різке зростання IL-6 та значне зростання IL-4, зниження CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺, зростання CD₁₆⁺, дає право діагностувати БА.

Зниження ПОШ_{вид}, та ОФВ₁ < 12 % за результатами фармакологічної проби з β₂-агоністом, зниження IL-1β, різке зниження IL-2, різке зростання IL-6 та TNF-α, значне зниження IL-4, незначне зниження CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺, різке зростання CD₁₆⁺, дає право діагностувати ХОЗЛ.

Критерії діагностики БА і ХОЗЛ наведені в таблиці.

Критерії діагностики БА і ХОЗЛ при БОС

Критерії діагностики	Показники обстеження хворих на БА	Показники обстеження хворих на ХОЗЛ
Фармакологічна проба з β_2 -агоністом короткої дії	ОФВ ₁ > 12 %	ОФВ ₁ < 12 %
Показники інтерлейкінового спектру	Зростання IL-2, різке зростання IL-6, значне зростання IL-4	Зниження IL-1 β , різке зниження IL-2, різке зростання IL-6 та TNF- α , значне зниження IL-4
Субпопуляційний склад лімфоцитів	Зниження CD ₃ ⁺ , CD ₄ ⁺ , CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ , зростання CD ₁₆ ⁺	Незначне зниження CD ₃ ⁺ , CD ₄ ⁺ , CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ , різке зростання CD ₁₆ ⁺

Клінічний приклад 1. Хворий К., 27 років, історія хвороби № 7845 скерований в ЛОКЛ обласною консультативною поліклінікою 12.04.2007 р. із скаргами на кашель з виділенням незначної кількості біло-сірої мокроти, задишку при ходьбі змішаного характеру, приступи ядухи, субфебрильну температуру. Погіршення самопочуття протягом одного тижня. Сімейний та алергологічний анамнез не обтяжений. На момент шпиталізації стан хворого середньої тяжкості. Будова тіла правильна, конституція нормостенічна, постава пряма. Ріст 192 см, маса тіла 85 кг. Шкірні покриви блідо-рожеві. При пальпації грудна клітка еластична. Периферичні лімфовузли не пальпуються. Голосове тремтіння рівномірно проводиться з обох боків. Перкуторно над легень перкуторний коробковий звук. Аускультативно - везикулярне дихання, розсіяні сухі та поодинокі вологі хрипи. Рентгенологічно (від 12.04.2007 р.) - посилений, деформований легеневий рисунок, корені легень ущільнені, переважно в прикореневих зонах. Група крові А (II), резус-фактор позитивний. Аналіз крові (від 13.04.2007 р.), гемоглобін - 133 г/л, лейкоцити - $5,0 \cdot 10^9$ л, лейкоцитарна формула: паличкоядерних нейтрофілів - 5, сегментоядерних нейтрофілів - 56, еозинофілів - 4, базофілів - 0, лімфоцитів - 27, моноцитів - 8; ШОЕ - 18 мм/год. Показники клітинного імунітету: CD₃⁺ - 50 %, CD₄⁺ - 26 %, CD₈⁺ - 21 %, CD₄⁺/CD₈⁺ - 1,24, CD₁₆⁺ - 20 %. Показники гуморального імунітету: CD₂₂⁺ - 17 %, Ig A - 347 мг/дл, Ig M - 156,1 мг/дл, Ig G - 1267 мг/дл, Ig E - 222 МО, ЦІК - 4,8 г/л. Інтерлейкіни сироватки крові: IL-1 β - 1,25 пг/мл, IL-2 - 4,12 пг/мл IL-6 - 17,558 пг/мл TNF- α - 19,27 пг/мл, IL-4 - 5,61 пг/мл. Показники функції зовнішнього дихання: ЖЕЛ - 55,0 %, ОФВ₁ - 42,8 %. Діагноз: бронхіальна астма, персистуючий перебіг середньої тяжкості ДН₁.

Отримані результати діагностики підтверджені анамнестичними даними, які свідчать про приступи ядухи, погіршення самопочуття протягом одного тижня, а також порушеннями показників інтерлейкінового профілю - зростанням рівня IL-2, різким зростанням IL-6 та IL-4, зниженням CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺, зростанням CD₁₆⁺.

Клінічний приклад 2. Хвора Б., 37 років, історія хвороби № 1321 скерована в ЛОКЛ обласною консультативною поліклінікою 22.01.2007 р. зі скаргами на кашель з виділенням мокроти жовто-зеленого кольору, задишку при ходьбі змішаного характеру, болі при кашлі в грудній клітці, субфебрильну температуру. Погіршення самопочуття

протягом двох тижнів. В анамнезі часті простудні захворювання. Сімейний та алергологічний анамнез необтяжений. При поступленні стан хворої середньої тяжкості. Будова тіла правильна, конституція гіперстенічна, постава пряма. Ріст 165 см., маса тіла 79 кг. Шкірні покриви блідо-рожеві. При пальпації грудна клітка зниженої еластичності. Периферичні лімфовузли не пальпуються. Голосове тремтіння ослаблене рівномірно з обох боків. Перкуторно над легень перкуторний коробковий звук. Аускультативно - ослаблене везикулярне дихання, розсіяні сухі хрипи. Рентгенологічно (від 22.01.2007 р.) посилений, деформований легеневий рисунок з наявністю периваскулярних змін, корені легень поширені, ущільнені. Група крові 0 (I), резус-фактор позитивний. Аналіз крові (від 23.01.2007 р.), гемоглобін - 130 г/л, лейкоцити - $9,5 \cdot 10^9$ л, лейкоцитарна формула: паличкоядерних нейтрофілів - 3, сегментоядерних нейтрофілів - 55, еозинофілів - 0, базофілів - 0, лімфоцитів - 37, моноцитів - 5; ШОЕ - 27 мм/год. Показники клітинного імунітету: CD₃⁺ - 48 %, CD₄⁺ - 22 %, CD₈⁺ - 18 %, CD₄⁺/CD₈⁺ - 1,2, CD₁₆⁺ - 21 %. Інтерлейкіни сироватки крові: IL-1 β - 1,3 пг/мл, IL-2 - 1,1 пг/мл IL-6 - 13,7 пг/мл TNF- α - 18,32 пг/мл, IL-4 - 0,75 пг/мл. Показники функції зовнішнього дихання: ЖЕЛ - 63,7 %, ОФВ₁ - 56,4 %.

Діагноз: ХОЗЛ I-II, фаза загострення. ДН₁.

Таким чином, наведені результати діагностики свідчать про наявність у хворого ХОЗЛ, фаза загострення, що було підтверджено торпідним перебігом захворювання, частими простудними захворюваннями в анамнезі та змінами з боку показників інтерлейкінового профілю, субпопуляційного складу лімфоцитів крові та функції зовнішнього дихання.

Перевага запропонованого способу діагностики бронхіальної астми і хронічного обструктивного захворювання легень у хворих при бронхообструктивному синдромі з застосуванням додаткових критеріїв визначення характеру інтерлейкінового профілю та субпопуляційного складу Т-лімфоцитів полягає в тому, що його застосування підвищує ефективність діагностики БА та ХОЗЛ при прогресуванні хронічної дихальної недостатності у тих випадках, коли стандартизовані методи обстеження не дають можливості провести діагностику БА та ХОЗЛ у хворих при бронхообструктивному синдромі.

