



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37642 (13) A

(51) B6 A61B5/087, A61B5/091, A61B10/00,  
A61M15/00, A61M35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПРИХОВАНИХ ПОРУШЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ ПРОХІДНОСТІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

(21) 2000031798

(22) 30.03.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Кужко Михайло Михайлович, Куріло Сергій Миколайович, Процик Любомир Миронович, Джавад Інна Володимирівна, Гулевич Оксана Петрівна

(73) Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського Академії медичних наук України

(57) Спосіб діагностики прихованих порушень бронхіальної прохідності у хворих на туберкульоз ле-

гень шляхом визначення показників функції зовнішнього дихання, який відрізняється тим, що на тлі нормальних значень показників функції зовнішнього дихання або легкого ступеня їх зниження додатково здійснюють шкіряну скарифікаційну пробу на гістамін і, при наявності вираженої позитивної реакції, проводять провокаційний інгаляційний тест з гістаміном, і, при зниженні, принаймні, трьох показників ФЗД через 24 години на 10% і більше, відносно початкових, - діагностують приховані порушення бронхіальної прохідності.

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме, - фтизіатрії та функціональної діагностики, і може бути використаний для діагностики прихованих порушень бронхіальної прохідності у хворих на туберкульоз легень.

Відомий спосіб діагностики прихованих порушень бронхіальної прохідності у хворих на туберкульоз легень шляхом визначення показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) до й після застосування бронхолітичного препарату, наприклад, 2 доз беротеку, і, при збільшенні, принаймні, трьох показників на 10% і більше відносно початкових даних, діагностують приховані порушення бронхіальної прохідності, переважно за рахунок спастичного компоненту (див.: Шальмин А.С. Диагностика бронхоспазма у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. - 1989. - № 20. - С. 20-22).

Однак даний спосіб має такі основні недоліки:

- виявляє порушення бронхіальної прохідності переважно на рівні крупних та середніх бронхів, тому що ефект інгаляційних бронхолітичних препаратів, що звичайно використовуються для проби, у зв'язку з відносно великим діаметром аерозольних часток поширюються здебільшого на крупні та середні бронхи, практично не досягаючи дрібних бронхів;

- відмічається сумнівна достовірність даних ФЗД у зв'язку з тим, що найкраща реакція на бронхорозширювальний агент (беротек) спостерігається тільки у тому випадку, коли основні показники ФЗД помірно знижені, і не виявляються приховані порушення бронхіальної прохідності у хворих без

змін показників ФЗД (див.: Дж.Рис. Диагностические тесты в пульмонологии: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1994. - 240 с.).

В основу винаходу поставлено завдання удосконалити спосіб діагностики прихованих порушень бронхіальної прохідності у хворих на туберкульоз легень, в якому при умові нормальних значень показників функції зовнішнього дихання або легкого ступеню їх зниження шляхом поетапного проведення шкіряної скарифікаційної проби на гістамін, провокаційного інгаляційного тесту з гістаміном з подальшою реєстрацією показників ФЗД, встановлюють наявність прихованих порушень бронхіальної прохідності на всіх рівнях бронхів, що дозволяє підвищити точність діагностики і призначити адекватну терапію.

Поставлене завдання вирішується тим, що у відомому способі діагностики прихованих порушень бронхіальної прохідності у хворих на туберкульоз легень шляхом визначення показників ФЗД, згідно з винаходом, на тлі нормальних значень показників функції зовнішнього дихання або легкого ступеню їх зниження, додатково здійснюють шкіряну скарифікаційну пробу на гістамін та, при наявності вираженої позитивної реакції, проводять провокаційний інгаляційний тест з гістаміном і, при зниженні, принаймні, трьох показників ФЗД через 24 години на 10% і більше, відносно початкових, - діагностують приховані порушення бронхіальної прохідності.

Застосування у винаході гістаміну обумовлене дією цієї біологічно активної речовини на більшість ланок, відповідальних за формування бронхіаль-

(19) UA (11) 37642 (13) A

ної прохідності. Шкіряний скарифікаційний тест дозволяє виявити схильність хворих на туберкульоз легень до бронхоконстрикції при наявності вираженої позитивної реакції (+++, ++++). Встановлено, що проведення провокаційного інгаляційного тесту з подальшою реєстрацією ФЗД, допомагає визначити тип (обструктивний, рестриктивний або змішаний) та рівень порушень бронхіальної прохідності, що підтверджується змінами трьох та більше показників. При цьому треба враховувати тільки зниження показників ФЗД на 10% і більше, відносно початкових, що зумовлене бронхоконстрикторною дією гістаміну, на відміну від беротеку, який володіє бронходилаторними властивостями. Результати повинні оцінюватись через 24 години - термін, необхідний для всмоктування гістаміну через судини бронхів.

Спосіб здійснюють наступним чином.

У хворого на туберкульоз легень спірографічним методом визначають показники функції зовнішнього дихання. При нормальних значеннях показників функції зовнішнього дихання або легкому ступеню їх зниження досліджуваному, до проведення провокаційного інгаляційного тесту з гістаміном, додатково проводять шкіряний скарифікаційний тест на гістамін за методом О.Є.Маркова (див.: Клинико-иммунологическая характеристика бронхиальной астмы при туберкулезе легких и посттуберкулезных изменениях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Киев, 1988. - 30 с.). З метою оцінки шкіряної реакції на екзоалергени за негайним типом (через 15-20 хвилин) використані наступні критерії: пухир розміром 2-3 мм - +, пухир до 5 мм, оточений гіперемією - ++, пухир не більше 10 мм з гіперемією та псевдоподіями - +++, пухир більше 10 мм з гіперемією та псевдоподіями - ++++.

В подальшому оцінюють реактивність дихальних шляхів за ступенем зниження їх прохідності у відповідь на неспецифічні подразнюючі дії холінергічного агенту гістаміну, шляхом проведення інгаляційної провокаційної проби з послідовним введенням різних концентрацій (0,001-0,01-0,1-1,0-10,0 мг/мл) гістаміну, враховуючи індивідуальну чутливість, за допомогою ультразвукового інгалятора, в спеціальних ізольованих кабінах. Приховані порушення бронхіальної прохідності діагностували у тому випадку, якщо отримано зниження показників функції зовнішнього дихання (трьох і більше) через 24 години на 10% і більше, відносно початкових.

Наводимо конкретні приклади застосування способу.

Приклад 1. Хворий Т., 52 роки, історія хвороби № 2576. Поступив у відділення фтизіопульмонології Інституту фтизіатрії і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського з діагнозом: інфільтративний туберкульоз верхньої долі правої легені у фазі розпаду, МБТ (+). На момент надходження до стаціонару хворів на протязі 2 місяців. Лікувався амбулаторно та стаціонарно з приводу пневмонії, але без ефекту. Раніше хвороб легенів не спостерігалось. При аскультатії - везикулярне дихання із жорстким відтінком, хрипів не прослуховувалося. Рентгенологічно у верхній долі правої легені спостерігається фокус інфільтрації з признаками розпаду. Бронхоскопічно встановлено запалення слизової бронхів 1 ступеню. Показники ФЗД складали:

Показники ФЗД	
VC	101,3±2,7
FVC	105,1±1,9
FEV <sub>1</sub>	98,4±3,4
FEV <sub>1</sub> /VC	63,1±2,2
MEF <sub>25</sub>	85,5±2,1
MEF <sub>50</sub>	91,6±2,9
MEF <sub>75</sub>	91,6±3,9
PEF	55,5±3,7

Приведені показники свідчили про відсутність у хворого загальних порушень ФЗД, окрім зниження двох показників (FEV<sub>1</sub>/VC, PEF) [оцінка показників ФЗД проводилась за допомогою належних величин, які 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. - 79 с.)].

З метою встановлення прихованих порушень бронхіальної прохідності була проведена проба з бронхолітиком. Після вдихання 2 доз беротеку показники зовнішнього дихання склали:

Показники ФЗД (проба з бронхолітиком)		%
VC	101,3±2,7	-
FVC	105,1±1,9	+3,9
FEV <sub>1</sub>	98,4±3,4	+10,9
FEV <sub>1</sub> /VC	63,1±2,2	+11,1
MEF <sub>25</sub>	85,5±2,1	+5,4
MEF <sub>50</sub>	91,6±2,9	+4,5
MEF <sub>75</sub>	91,6±3,9	+5,9
PEF	55,5±3,7	+12,4

Таким чином, у зв'язку зі збільшенням трьох показників більше, ніж на 10%, проба з бронхолітиком оцінювалась як позитивна, тобто були виявлені приховані порушення бронхіальної прохідності, при цьому ефект бронхолітичного препарату в основному розповсюджувався на показники, які були знижені.

У даному випадку можливо було встановити наявність обструктивних змін бронхів на підставі клінічного огляду хворого, проби з бронхолітиком, і в проведенні додаткових досліджень не виникло необхідності.

Після курсу лікування в стаціонарі показники ФЗД у хворого складали:

Показники ФЗД після курсу лікування	
VC	111,3±2,7
FVC	115,1±2,9
FEV <sub>1</sub>	99,4±2,4
FEV <sub>1</sub> /VC	102,1±2,2
MEF <sub>25</sub>	87,5±2,5
MEF <sub>50</sub>	96,6±2,7
MEF <sub>75</sub>	93,6±2,9
PEF	96,4±4,7

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

З метою встановлення прихованих порушень бронхіальної прохідності також була проведена

проба з бронхолітиком. Після вдихання 2 доз беротеку показники ФЗД складалі:

Показники ФЗД (проба з бронхолітиком)		%
VC	102,3±2,6	-
FVC	106,1±1,8	+4,9
FEV <sub>1</sub>	99,4±3,4	+9,7
FEV <sub>1</sub> /VC	101,1±2,5	+10,1
MEF <sub>25</sub>	86,5±2,1	+5,4
MEF <sub>50</sub>	92,6±2,7	+3,4
MEF <sub>75</sub>	90,6±2,9	+4,7
PEF	94,6±3,3	+8,9

Ці показники свідчили про відсутність реакції на бронхолітик після курсу лікування, на відміну від початкового дослідження (різноспрямовані коливання показників ФЗД можливо було трактувати як зміни у межах помилки методу).

Таким чином, діагностувати приховані порушення бронхіальної прохідності після лікування за допомогою проби з бронхолітиком, незважаючи на деякі клінічні прояви, не вдалося.

Але при проведенні шкіряного скарифікаційного тесту вдалося встановити наявність алергічної реакції на гістамін (+++).

Виходячи з цього, на другому етапі проведений провокаційний інгаляційний тест з гістаміном. Фармакологічну пробу оцінювали через 24 години. Отримано зниження трьох показників ФЗД більш ніж на 10%, що свідчило про наявність прихованих порушень бронхіальної прохідності. Вони склали:

Показники ФЗД (провокаційний тест)		%
VC	102,3±3,3	-
FVC	105,1±1,9	-6,9
FEV <sub>1</sub>	97,4±3,1	-10,9
FEV <sub>1</sub> /VC	102,1±2,7	-11,2
MEF <sub>25</sub>	96,5±2,1	-6,7
MEF <sub>50</sub>	96,6±1,9	-8,1
MEF <sub>75</sub>	97,6±2,9	-9,4
PEF	97,5±3,7	-12,2

Таким чином, у даному випадку проба з бронхолітиком не дозволила діагностувати патологічні зміни в бронхах, тоді як застосування способу, що пропонується, дало змогу встановити наявність прихованих порушень бронхіальної прохідності, що свідчило про необхідність подальшого лікування в амбулаторних умовах.

Приклад 2. Хвора С., 47 років, історія хвороби № 1987. Поступила у відділення фтизіопульмонології Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського з діагнозом: інфільтративний туберкульоз верхньої долі лівої легені у фазі розпаду, МБТ (-). На момент надходження до стаціонару хворіла на протязі 3 місяців, не лікувалася. Раніше хвороб легенів не спостерігалось. При аскультації - дихання жорстке, при глибокому диханні прослуховувалися поодинокі сухі свистячі хрипи. Рентгенологічно у верхній долі лівої легені спостерігався фокус інфільтрації з елементами розпаду. Бронхо-

скопично встановлено запалення слизової бронхів 2 ступеню. Показники ФЗД складалі:

Показники ФЗД	
VC	110,2±2,5
FVC	101,1±1,6
FEV <sub>1</sub>	100,2±2,3
FEV <sub>1</sub> /VC	111,1±2,1
MEF <sub>25</sub>	88,5±1,1
MEF <sub>50</sub>	93,6±2,4
MEF <sub>75</sub>	95,6±2,8
PEF	97,3±3,4

Таким чином, початково не визначались порушення показників функції зовнішнього дихання.

З метою виявлення схильності до порушень бронхіальної прохідності, хворій був проведений шкіряний скарифікаційний тест з гістаміном, завдяки чому вдалося встановити наявність алергічної реакції - ++++.

Після чого проведений провокаційний інгаляційний тест з гістаміном. Через 24 години зареєстровані достовірні зміни показників ФЗД (зниження трьох показників більш ніж на 10 %). Вони склали:

Показники ФЗД (провокаційний тест)		%
VC	108,3±2,8	-
FVC	105,1±1,7	-4,3
FEV <sub>1</sub>	99,4±2,9	-11,3
FEV <sub>1</sub> /VC	109,1±2,8	-10,9
MEF <sub>25</sub>	91,5±2,1	-5,6
MEF <sub>50</sub>	94,6±1,8	-9,1
MEF <sub>75</sub>	96,5±2,9	-8,7
PEF	95,1±2,8	-11,9

Виходячи з вищеведеного, на відміну від проби з бронхолітиком, запропонованим методом вдалося встановити наявність прихованих порушень бронхіальної прохідності у хворої на туберкульоз легень і призначити адекватну терапію.

Після курсу лікування показники зовнішнього дихання склали:

Показники ФЗД після курсу лікування	
VC	111,3±1,7
FVC	112,1±0,9
FEV <sub>1</sub>	98,4±3,4
FEV <sub>1</sub> /VC	109,1±2,3
MEF <sub>25</sub>	86,7±3,1
MEF <sub>50</sub>	96,6±2,1
MEF <sub>75</sub>	93,6±2,3
PEF	94,7±2,6

Показники ФЗД після курсу лікування залишались також у межах норми.

Хворій проведений повторний поетапний метод виявлення прихованих порушень бронхіальної прохідності.

Повторна шкіряна скарифікаційна проба виявила слабо позитивну алергологічну реакцію (++). Провокаційний інгаляційний тест з гістаміном не виявив зниження показників ФЗД.

Показники ФЗД (провокаційний тест)		%
VC	109,3±3,1	-
FVC	102,1±2,4	-4,2
FEV <sub>1</sub>	98,3±2,8	-8,3
FEV <sub>1</sub> /VC	110,1±2,8	-9,1
MEF <sub>25</sub>	97,5±2,1	-5,6
MEF <sub>50</sub>	95,7±1,8	-7,1
MEF <sub>75</sub>	93,9±3,1	-8,7
PEF	96,2±3,2	-9,2

Таким чином, отримані дані свідчили про відсутність порушень бронхіальної прохідності на всіх рівнях бронхіального дерева.

Запропонованим способом був обстежений 51 хворий туберкульозом легень на тлі нормальних значень показників функції зовнішнього дихання або з легким ступенем їх зниження, з наявністю порушень бронхіальної прохідності. У 17 хворих показники ФЗД не відхилялись від належних показників (I основна група), у 21 - спостерігалось легке зниження показників ФЗД (II основна група). Для контролю було окремо обстежено 13 хворих з бронхообструктивним синдромом (I контрольна група), 10 осіб без бронхолегеневих та алергічних захворювань в анамнезі (II контрольна група).

Серед хворих з нормальними та легким зниженням показників ФЗД у 71,3% випадків після шкіряного скарифікаційного тесту зареєстрований пухир не більше 10 мм з гіперемією та псевдоподіями - +++, у 18,1% - пухир більше 10 мм з гіперемією та псевдоподіями - +++++, що свідчило про наявність схильності до порушень бронхіальної прохідності.

У I контрольній групі шкіряний скарифікаційний тест в 76,5% випадків склав +++, у 12,1% - +++++.

У II контрольній групі пухир розміром 2-3 мм (+) спостерігався у 20% обстежених, пухир до 5 мм, оточений гіперемією (++) – у 10%.

В подальшому хворим з позитивним скарифікаційним тестом проведені провокаційні інгаляційні тести з гістаміном (див. таблицю). Статистично достовірна динаміка показників ФЗД отримана через 24 години.

У осіб II контрольної групи, не дивлячись на слабо позитивну шкіряну скарифікаційну пробу, провокаційний інгаляційний тест не виявив порушень бронхіальної прохідності. На основі досліджень, проведених в I контрольній групі доказано, що при туберкульозі легень з супутнім порушенням бронхіальної прохідності виявляється не тільки позитивна шкіряна скарифікаційна проба, а і зниження принаймні трьох показників ФЗД через 24 години на 10% та більше, відносно початкових після провокаційного інгаляційного тесту з гістаміном.

Крім цього, статистично підтверджена вірогідність відмінностей показників шкіряної скарифікаційної проби та провокаційного інгаляційного тесту між групами хворих та II контрольної групи, що свідчить про достовірність даного способу і можливість його використання для діагностики прихованих порушень бронхіальної прохідності на тлі нормальних показників ФЗД чи легкого ступеню їх зниження у хворих на туберкульоз легень.

Таким чином, на підставі вищезгаданих даних нами встановлено, що у хворих на туберкульоз легень з метою діагностики прихованих порушень бронхіальної прохідності доцільно додатково провести шкіряну скарифікаційну пробу на гістамін і, при наявності вираженої позитивної реакції, у подальшому проводити провокаційний інгаляційний тест з гістаміном: зниження показників ФЗД (трьох та більше) через 24 години на 10% і більше, відносно початкових, свідчить про приховані порушення бронхіальної прохідності.

Перевагами даного способу в порівнянні з протипом є:

1) додаткове проведення шкіряного скарифікаційного тесту дозволяє виявити схильність хворих на туберкульоз легень до порушень бронхіальної прохідності;

2) ефективність способу при відсутності реакції хворого на бронхолітичні препарати;

3) можливість діагностики прихованих порушень бронхіальної прохідності у хворих на туберкульоз легень на тлі нормальних показників функції зовнішнього дихання або з легким ступенем їх зниження;

4) можливість діагностики прихованих порушень бронхіальної прохідності не тільки на рівні крупних та середніх, але й на рівні дрібних бронхів, оскільки розвиток шкідливого ефекту гістаміну при туберкульозі легень на бронхіальне дерево обумовлений двома факторами: підвищенням його виділення з тучних клітин і базофілів при алергічній реакції та надмірній чутливості до нього м'язових клітин усіх генерацій бронхів;

5) діагностика прихованих порушень бронхіальної прохідності дозволяє вчасно призначити адекватну терапію.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє підвищити точність діагностики прихованих порушень бронхіальної прохідності у хворих на туберкульоз легень, у яких спостерігаються нормальні показники ФЗД або реєструється легкий ступень їх зниження. Використання способу дозволяє призначити адекватну терапію на початкових стадіях розвитку порушень бронхіальної прохідності при туберкульозі легень і дає змогу підвищити ефективність лікування, запобігти прогресуванню хвороби.

Спосіб є простим, доступним і може знайти широке застосування в фтизіатричних клініках.

Таблиця

Динаміка показників функції зовнішнього дихання після інгалаційного провокаційного тесту з гістаміном

Показники ФЗД	I контрольна група		II контрольна група		I основна група		II основна група	
	1	2	1	2	1	2	1	2
VC	96,0±2,1	#	107,1±4,2	#	103,3±3,7	#	95,7±2,8	#
FVC	95,6±3,1	-11,1	109,3±3,5	#	104,1±2,9	-5,9	91,3±3,0	-7,3
FEV <sub>1</sub>	44,1±3,6	-12,9	98,3±2,9	#	94,4±3,1	-11,9	61,7±3,1	-12,4
FEV <sub>1</sub> /VC	52,2±2,8	-13,1	117,2±2,4	#	101,1±2,7	-12,1	83,1±3,5	-10,3
MEF <sub>25</sub>	46,8±3,5	#	91,2±1,9	#	89,5±2,1	-6,9	79,4±3,2	#
MEF <sub>50</sub>	59,7±4,1	#	94,1±1,5	#	93,6±1,9	-7,5	74,9±3,2	#
MEF <sub>75</sub>	42,2±3,4	#	99,7±3,1	#	94,6±2,9	-8,4	69,2±2,6	-9,7
PEF	47,7±3,8	-10,1	101,1±4,5	#	97,5±3,7	-13,4	56,5±	-14,1

Примітки:

1 - показники ФЗД до проведення тесту

2 - показники ФЗД після проведення тесту

# - знижки показників ФЗД не відмічено;

- 10,4 - процент знижки показників ФЗД

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---