



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **40065** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61B 5/00**  
**A61K 31/00**  
**A61P 11/06** (2008.01)  
**G01N 33/53**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ВАРІАНТІВ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ПЕРСИСТУЮЧУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

1

2

(21) u200811968

(22) 09.10.2008

(24) 25.03.2009

(46) 25.03.2009, Бюл. № 6, 2009 р.

(72) ФЕЩЕНКО ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, UA, ЯШИНА ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА, UA, ДЖАВАД ІННА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, ПОЛЯНСЬКА МАРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА, UA, МАТВІЄНКО ЮЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА, UA, МОСКАЛЕНКО СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА, UA, КРАМАРСЬКА НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, UA, ІЩУК СВІТЛАНА ГЕНРІХІВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМЕНІ Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", UA

(57) Спосіб діагностики патогенетичних варіантів запального процесу у хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму, що полягає у дослідженні стану місцевого імунітету бронхів шляхом визначення процентного складу лейкоцитів за вмістом еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів в індукованому харкотинні хво-

рого у ранкові години, який **відрізняється** тим, що розраховують коефіцієнти співвідношення клітин запалення за формулами:

$Kg = Eф / Hф$ , де

Kг - гранулоцитарний коефіцієнт,

Еф - відсоток еозинофілів,

Нф - відсоток нейтрофілів;

$Kм = (Амф + Лф) / (Еф + Нф)$ , де

Км - мононуклеарний коефіцієнт,

Амф - відсоток альвеолярних макрофагів,

Лф - відсоток лімфоцитів,

Еф - відсоток еозинофілів,

Нф - відсоток нейтрофілів;

і при значенні  $Kг < 0,8$  та  $Kм < 1$  діагностують нейтрофільний тип запального процесу, при значенні  $Kг > 1,2$  та  $Kм < 1$  - еозинофільний тип запального процесу, при значенні  $1,2 \geq Kг \geq 0,8$  та  $Kм < 1$  - змішаний еозинофільно-нейтрофільний тип запального процесу, а при значенні  $1,2 \geq Kг \geq 0,8$  та  $Kм \geq 1$  діагностують резидивний тип запального процесу.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме, пульмонології та імунології і може бути застосована для діагностики патогенетичних варіантів запального процесу у хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму (БА).

На сьогодні проблема бронхообструктивних захворювань легень є однією із найактуальніших в клінічній пульмонології. Це пояснюється великою їх поширеністю, а також високою захворюваністю та смертністю. Бронхообструктивні захворювання легень включають найбільш розповсюджені нозології - БА і хронічне обструктивне захворювання легень [див. Фещенко Ю.І. Бронхиальная астма - одна из главных проблем современной медицины [Текст] / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмонологічний журн. - 2000. - № 2 (додаток). - С 13-15].

Розповсюдженість БА в світі неоднорідна, стрімко зростає і становить 7 - 15 % у популяції. При цьому частка тяжкої астми, яка погано піддається лікуванню і при якій дуже важко досягти контрольованого перебігу, сягає 10 - 15 % і має найтяжчі медичні, соціальні та економічні наслідки, забирає більш 50 % коштів узагалі пов'язаних з астмою [див. Яшина, Л. А. Методологический подход к диагностике и лечению трудной, терапieresистентной бронхиальной астмы [Текст] / Л. А. Яшина // Астма та алергія -2002. -№1.- С. 71-76].

У слизовій бронхів і бронхіальній рідині хворих на тяжку БА підвищується кількість клітин-продуцентів активних цитокінів IL-5, GM-CSF та ін. В той час, коли хворі на тяжку бронхіальну астму знаходяться на плановій терапії оральними стеро-

(13) **U**

(11) **40065**

(19) **UA**

їдами, в їх бронхоальвеолярній рідині, ендо- і трансбронхіальних біоптатах слизової визначається нейтрофіліоз. Збільшується також кількість опасистих клітин, клітин, які продукують фіброгенні цитокіни (TGF $\beta$ ) [див. Fixman, E. D. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma [Text] / E. D. Fixman, A. Stewart, J. G. Martin // Eur. Respir. J. -2007.-Vol. 29.-P. 379-389].

В індукованому харкотинні хворих на резистентну до терапії бронхіальну астму визначається підвищений вміст еозинофільного катіонного протеїну, нейтрофілів, еозинофілів, Ig E, IL-8. Також спостерігається суттєве зростання рівнів IL-6, вміст якого корелює з кількістю макрофагів та рівнями IL-8. Дослідження рівнів оксиду азоту, лейкотриєнів B $_4$ , C $_4$  та простагландинів, вмісту імунореактивних клітин із підвищеною експресією рецепторів до IL-4 та IL-5 також виявило їх суттєве зростання в індукованому харкотинні при бронхіальній астмі [див. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma [Text] / S. Wenzel // Clinical Experimental Allergy. - 2003. - Vol. 33. - P. 1622-1628].

Динаміка клітинного складу, вмісту еозинофілів в індукованому харкотинні використовується багатьма дослідниками для з'ясування терапевтичного ефекту та механізмів дії тих чи інших медикаментозних засобів при атопічній та неатопічній бронхіальній астмі.

Відомий спосіб діагностики патогенетичних варіантів запального процесу у хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму, який полягає у дослідженні стану місцевого імунітету бронхів шляхом визначення процентного складу лейкоцитів за вмістом еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів в індукованому харкотинні хворого у ранковій годині [див. Jatakanon et al, Neutrophilic Inflammation in Severe Persistent Asthma, Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 160, Number 5, November 1999, P. 1532-1539].

Спосіб здійснюють таким чином. Метод індукованого харкотиння - отримання харкотиння після інгаляції 3-5 % гіпертонічного розчину NaCl за допомогою небулайзера протягом 5-30 хвилин з поступовим підвищенням концентрації NaCl. В індукованому харкотинні підраховують процентний склад лейкоцитів за вмістом - еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів за відомим способом [див. В.Е. Предтеченский и соавт., Руководство по лабораторным методам исследования, микроскопическое исследование мокроты, Москва, Медгиз, 1950.- С. 278-291]. І при підвищенні рівня еозинофілів або нейтрофілів у пацієнтів із тяжкою бронхіальною астмою визначають 2 варіанти запальних змін у бронхіальному дереві:

- більш виражене, ніж при середній ступені тяжкості БА, еозинофільне запалення;
- переважно нейтрофільне запалення.

Але недоліком відомого способу є недостатня точність діагностики варіантів запалення, що надалі може призвести до некоректного лікування та виникнення терапієрезистентної бронхіальної астми. В цій ситуації важливо визначити оптимальні атогенетично обґрунтовані терапевтичні програми,

які б дозволили ефективно контролювати перебіг бронхообструктивних захворювань легень, не тільки з точки зору ефективності, але й економічної доцільності.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити спосіб діагностики патогенетичних варіантів запального процесу у хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму, в якому шляхом розрахування коефіцієнтів співвідношення клітин запалення - еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів в індукованому харкотинні хворого у ранковій годині досягається підвищення точності діагностики, що дозволяє застосовувати диференційований підхід до лікування протизапальними та бронхолітичними засобами, в результаті чого підвищується ефективність базисної терапії. Поставлене завдання вирішується тим, що у способі діагностики патогенетичних варіантів запального процесу у хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму, що полягає у дослідженні стану місцевого імунітету бронхів шляхом визначення процентного складу лейкоцитів за вмістом - еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів в індукованому харкотинні хворого у ранковій годині, згідно корисної моделі, розраховують коефіцієнти співвідношення клітин запалення за формулами:

$K_g = E_f / N_f$ , де

$K_g$  - гранулоцитарний коефіцієнт,

$E_f$  - відсоток еозинофілів,

$N_f$  - відсоток нейтрофілів;

$K_m = (A_{mf} + L_f) / (E_f + N_f)$ , де

$K_m$  - мононуклеарний коефіцієнт,

$A_{mf}$  - відсоток альвеолярних макрофагів,

$L_f$  - відсоток лімфоцитів,

$E_f$  - відсоток еозинофілів,

$N_f$  - відсоток нейтрофілів;

і при значенні  $K_g < 0,8$  та  $K_m < 1$  діагностують нейтрофільний тип запального процесу, при значенні  $K_g > 1,2$  та  $K_m < 1$  - еозинофільний тип запального процесу, при значенні  $1,2 \geq K_g \geq 0,8$  та  $K_m < 1$  - змішаний еозинофільно-нейтрофільний тип запального процесу, а при значенні  $1,2 \geq K_g \geq 0,8$  та  $K_m \geq 1$  діагностують резидивний тип запального процесу.

Спосіб здійснюють таким чином.

Перед процедурою дорослий пацієнт отримує 400 мкг сальбутамолу через дозуючий інгалятор для попередження бронхоспазму. Метод індукованого харкотиння - отримання харкотиння після інгаляції 3-5 % гіпертонічного розчину NaCl за допомогою небулайзера протягом 5-30 хвилин, під час або після якої пацієнт намагається відкашляти харкотиння. Інгаляції проводяться сеансами по 7 хв., загальна тривалість інгаляції звичайно не перевищує 30 хв. Гіпертонічний сольовий розчин для інгаляції готується безпосередньо перед дослідженням. Через кожні 7 хв. інгаляції концентрацію гіпертонічного розчину підвищують на 1 %, тобто послідовно використовують 3-, 4-, 5 % сольові розчини. При появі респіраторних симптомів (ядуха, свистяче дихання) інгаляцію припиняють. Після першого сеансу інгаляції і надалі після кожного наступного сеансу пацієнти повинні ретельно сполоснути ротоглотку і намагатися відкашляти хар-

котиння в спеціальний посуд. При отриманні задовільного зразку харкотиння процедуру припиняють.

Дослідження харкотиння проводять не пізніше 2 годин після отримання матеріалу, протягом всього цього часу зразки харкотиння зберігають при 4°C. В мазках індукованого харкотиння підраховують процентний склад лейкоцитів за вмістом - еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів за відомим способом [див. В.Е. Предтеченский и соавт., Руководство по лабораторным методам исследования, микроскопическое исследование мокроты, Москва, Медгиз, 1950, С. 278-291]. Після чого розраховують коефіцієнти співвідношення цих клітин, а саме: коефіцієнт  $K_g = E_f/H_f$ , або коефіцієнт гранулоцитів, який дорівнює відношенню кількості еозинофілів до кількості нейтрофілів в відсотковому співвідношенні, та коефіцієнт  $K_m = (AM_f + L_f)/(E_f + H_f)$ , або коефіцієнт мононуклеарів, який дорівнює відношенню суми лімфоцитів та альвеолярних макрофагів до суми еозинофілів та нейтрофілів у відсотковому співвідношенні. І при значенні  $K_g < 0,8$  та  $K_m < 1$  діагностують нейтрофільний тип запального процесу, при значенні  $K_g > 1,2$  та  $K_m < 1$  - еозинофільний тип запального процесу, при значенні  $1,2 \geq K_g \geq 0,8$  та  $K_m < 1$  - змішаний еозинофільно-нейтрофільний тип запального процесу, а при значенні  $1,2 \geq K_g \geq 0,8$  та  $K_m \geq 1$  діагностують резидивний тип запального процесу.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за способом - прототипом).

Хвора К., 65 років. Знаходилась на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з при-

воду тяжкої персистуючої бронхіальної астми. Поступила із скаргами на постійну наявність денних симптомів БА, часті загострення, часті нічні симптоми, обмеження фізичної активності зумовлене БА. Добові коливання пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШвид) при проведенні пікфлоуметрії становили  $> 30\%$ . Хвора відмічала сильний нападоподібний кашель з виділенням слизового харкотиння до 50 мл на добу, задишку при незначному фізичному навантаженні, слабкість, пітливість. Хворіє протягом 18 років. Загострення 5 разів на рік. З січня 2006 року хвора лікувалась із застосуванням інгаляційних кортикостероїдів у дозі відповідно тяжкості захворювання (беклометазон - 2000

мкг на добу) в поєднанні з  $\beta_2$ -агоністом короткої дії - сальбутамолом, який застосовувався за вимогою, але при цьому лікуванні не було отримано належного контролю за симптомами БА і функціональними порушеннями.

Об'єктивно: в легенях на фоні жорсткого дихання білатерально прослуховуються розсіяні сухі хрипи. Тони серця приглушені, ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічаються двосторонні фіброзні зміни, емфізема легень. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу ( $FEV_1 - 54,9\%$ ). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність  $FEV_1$  складала 9,0%. Середній астма-рахунок складав 10,5 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала 5,0.

Дані показників місцевого імунітету представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати обстеження стану місцевого імунітету бронхів (індуковане харкотиння) хворої К.

№ п/п.	Показники	Результат	Норма	Динаміка
1	Вміст еозинофілів (%)	42,0	до 2,0 %	( + )
2	Вміст нейтрофілів (%)	46,0	до 8,0 %	( + )
3	Вміст лімфоцитів (%)	1,0	11,0-14,0	( - )
4	Вміст макрофагів (%)	1,0	82,0 - 90,0	( - )

Дослідження особливостей змін стану місцевого імунітету виявило у хворої К. нейтрофільний тип запалення. Хвора отримувала стандартну базисну терапію - флутиказона пропіонат 500 мкг/добу та сальметерол 100 мкг на добу.

При повторному обстеженні через місяць виявлена незначна клініко-функціональна динаміка: зменшилася задишка, але зберігалися нічні напади ядухи, кашель.

Дані показників місцевого імунітету через 1 місяць лікування представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати обстеження стану місцевого імунітету бронхів (індуковане харкотиння) хворої К. через 1 місяць лікування

№ п/п.	Показники	Результат	Норма	Динаміка
1.	Вміст еозинофілів (%)	48,0	до 2,0 %	( + )
2.	Вміст нейтрофілів (%)	35,0	до 8,0 %	( + )
3.	Вміст лімфоцитів (%)	1,0	11,0-14,0	( - )
4.	Вміст макрофагів (%)	15,0	82,0 - 90,0	( - )

Таким чином, нормалізації стану місцевого імунітету не відбулося, пацієнтка потребувала корекції лікування.

Приклад 2 (за способом, який заявляється).

Хвора О., 54 років. Знаходилась на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з приводу тяжкої персистуючої бронхіальної астми. Поступила із скаргами на часті загострення, обмеження фізичної активності зумовлене БА. Добові коливання ПОШвид при проведенні пікфлоуметрії становили > 30%. Хвора відмічала сухий кашель, задишку при фізичному навантаженні. Хворіє протягом 9 років. Загострення 4 рази на рік. 3 січня 2006 року хвора лікувалась із застосуванням стандартної базисної терапії терапії (флутиказона пропіонат 500 мкг/добу та сальметерол 100 мкг на

добу) в поєднанні з  $\beta_2$  - агоністом короткої дії - сальбутамолом, який застосовувався за вимогою, але при цьому лікуванні не було отримано належного контролю за симптомами БА і функціональними порушеннями.

Об'єктивно: в легенях жорстке дихання, сухі свистячі хрипи білатерально. Тони серця приглушені, ритмічні. При рентгенологічному обстеженні - фіброзні зміни, емфізема легень. Дослідження ФЗД виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу ( $FEV_1$  - 49,7 %). Зворотність  $FEV_1$  складала 6,0%. Середній астма-рахунок складав 9,8 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала 6,0.

Дані показників місцевого імунітету представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати обстеження стану місцевого імунітету бронхів (індуковане харкотиння) хворої О.

№ п/п.	Показники	Результат	Норма	Динаміка
1	Вміст еозинофілів (%)	24,0	до 2,0 %	( + )
2	Вміст нейтрофілів (%)	44,0	до 8,0 %	( + )
3	Вміст лімфоцитів (%)	7,0	11,0-14,0	(-)
4	Вміст макрофагів (%)	25,0	82,0 - 90,0	(-)

Проведено обрахунок отриманих результатів за формулами:

$$K_g = E_f / N_f = 24 / 44 = 0,5.$$

$$K_m = (AM_f + L_f) / (E_f + N_f) = (25 + 7) / (24 + 44) = 0,5.$$

Дослідження особливостей змін стану місцевого імунітету виявило у хворої К. нейтрофільний тип запалення. Призначено диференційоване лікування - до стандартної базисної терапії (флути-

казона пропіонат 500 мкг/добу та сальметерол 100 мкг на добу) додали ацетилцистеїн у добовій дозі 600 мг.

При повторному обстеженні через місяць виявлено покращання клініко-функціональних показників: зменшилися задишка та кашель, зникли нічні напади ядухи.

Дані показників місцевого імунітету через 1 місяць лікування представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Результати обстеження стану місцевого імунітету бронхів (індуковане харкотиння) хворої О. через 1 місяць лікування

№ п/п.	Показники	Результат	Норма	Динаміка
1	Вміст еозинофілів (%)	5,0	до 2,0 %	( + )
2	Вміст нейтрофілів (%)	5,0	до 8,0 %	норма
3	Вміст лімфоцитів (%)	12,0	11,0-14,0	норма
4	Вміст макрофагів (%)	78,0	82,0 - 90,0	(-)

Таким чином, відбулася майже повна нормалізація стану місцевого імунітету за рахунок диференційованого підходу до лікування з урахуванням патогенетичного типу запального процесу у бронхах.

Приклад 3 (за способом, який заявляється).

Хвора В., 59 років. Знаходилась на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з приводу тяжкої персистуючої бронхіальної астми. Поступила із скаргами на постійну наявність денних симптомів БА, що підсилюються в алергенному середовищі, часті загострення, часті нічні симпто-

ми, обмеження фізичної активності зумовлене БА. Добові коливання ПОШвид при проведенні пікфлоуметрії становили > 30%. Хвора відмічала сухий нападоподібний кашель, задишку при незначному фізичному навантаженні, свистяче дихання. Хворіє протягом 30 років. Загострення 3-4 рази на рік. Останні 2 роки лікувалась із застосуванням стандартної базисної терапії (флутиказона пропіонат 500 мкг/добу та сальметерол 100 мкг на добу) в

поєднанні з  $\beta_2$  - агоністом короткої дії (сальбутамолом), який застосовувався за вимогою. За цей час не було отримано належного контролю за симптомами БА і функціональними порушеннями.

Об'єктивно: в легенях послаблене дихання, свистячі хрипи. Тони серця приглушені, ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічаються пневмосклероз, емфізема легень. Дослідження ФЗД виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу ( $FEV_1$  - 45,0%). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворот-

ність  $FEV_1$  складала 8,3%. До початку лікування середній астма-рахунок складав 9,6 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала 6,0.

Дані показників місцевого імунітету представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Результати обстеження стану місцевого імунітету бронхів (індуковане харкотиння) хворої В.				
№п/п	Показники	Результат	Норма	Динаміка
1.	Вміст еозинофілів (%)	80,0	до 2,0 %	( + )
2.	Вміст нейтрофілів (%)	12,0	до 8,0 %	( + )
3.	Вміст лімфоцитів (%)	2,0	11,0-14,0	(-)
4.	Вміст макрофагів (%)	6,0	82,0-90,0	(-)

Проведено обрахунок отриманих результатів за формулами:

$$K_f = E_f / H_f = 80 / 12 = 6,7.$$

$$K_m = (AM_f + L_f) / (E_f + H_f) = (6 + 2) / (80 + 12) = 0,1.$$

Дослідження особливостей змін стану місцевого імунітету виявило у хворої В. еозинофільний тип запалення за способом, який заявляється. Рекомендовано продовжити стандартну базисну

терапію - флутиказона пропіонат 500 мкг/добу та сальметерол 100 мкг на добу.

При повторному обстеженні через місяць виявлено покращання клініко-функціональних показників: зменшилися задишка та кашель, зникли нічні напади ядухи.

Дані показників місцевого імунітету через 1 місяць лікування представлені в таблиці 6.

Таблиця 6

Результати обстеження стану місцевого імунітету бронхів (індуковане харкотиння) хворої В. через 1 місяць лікування

№ п/п.	Показники	Результат	Норма	Динаміка
1.	Вміст еозинофілів (%)	4,0	до 2,0 %	( + )
2.	Вміст нейтрофілів (%)	22,0	до 8,0 %	( + )
3.	Вміст лімфоцитів (%)	12,0	11,0-14,0	норма
4.	Вміст макрофагів (%)	62,0	82,0-90,0	(-)

Таким чином, клітинний склад індукованого харкотиння змінився у бік нормалізації, лікування було ефективним як за клінічними, так і за лабораторними даними.

Приклад 4 (за способом, який заявляється).

Хворий Д., 43 роки. Знаходився на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з приводу тяжкої персистуючої бронхіальної астми. Поступив із скаргами на постійну задишку, напади ядухи, особливо при фізичному навантаженні, часті загострення, часті нічні симптоми, свистяче дихання, кашель. Добові коливання ПОШвид при проведенні пікфлоуметрії становили > 30%. Хворіє протягом 10 років. Загострення 3 рази на рік. Останній рік лікувався із застосуванням стандартної базисної терапії (флутиказона пропіонат 500 мкг/добу та сальметерол 100 мкг на добу) в поєд-

нанні з  $\beta_2$  - агоністом короткої дії (сальбутамол), який застосовувався за вимогою. За цей час не було отримано належного контролю за симптомами БА і функціональними порушеннями.

Об'єктивно: в легенях дихання з жорсткуватим відтінком, сухі свистячі хрипи. Тони серця приглушені, ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічаються ознаки хронічного бронхіту. Дослідження ФЗД виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу ( $FEV_1$  - 43,0%). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність  $FEV_1$  складала 7,6%. До початку лікування середній астма-рахунок складав 11,3 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала 6,0.

Дані показників місцевого імунітету представлені в таблиці 7.

Таблиця 7

Результати обстеження стану місцевого імунітету бронхів (індуковане харкотиння) хворого Д.

№ п/п.	Показники	Результат	Норма	Динаміка
1.	Вміст еозинофілів (%)	34,0	до 2,0 %	( + )
2.	Вміст нейтрофілів (%)	36,0	до 8,0 %	( + )
3.	Вміст лімфоцитів (%)	13,0	11,0-14,0	норма
4.	Вміст макрофагів (%)	17,0	82,0 - 90,0	(-)

Проведено обрахунок отриманих результатів за формулами:

$$K_f = E_f / N_f = 34 / 36 = 0,9.$$

$$K_m = (AM_f + L_f) / (E_f + N_f) = (17 + 13) / (34 + 36) = 0,4.$$

Таким чином, дослідження особливостей змін стану місцевого імунітету виявило у хворого Д. змішаний тип запалення за способом, який заявляється. Призначено диференційоване лікування - до стандартної базисної терапії (флутиказона про-

піонат 500 мкг/добу та сальметерол 100 мкг на добу) додали холінолітик пролонгованої дії у стандартному дозуванні.

При повторному обстеженні через місяць виявлено покращання клініко-функціональних показників: зменшилися задишка та кашель, зникли нічні напади ядухи.

Дані показників місцевого імунітету через 1 місяць лікування представлені в таблиці 8.

Таблиця 8

Результати обстеження стану місцевого імунітету бронхів (індуковане харкотиння) хворого Д. через 1 місяць лікування

№ п/п.	Показники	Результат	Норма	Динаміка
1	Вміст еозинофілів (%)	3,0	до 2,0 %	норма
2	Вміст нейтрофілів (%)	3,0	до 8,0 %	норма
3	Вміст лімфоцитів (%)	12,0	11,0-14,0	норма
4	Вміст макрофагів (%)	82,0	82,0-90,0	норма

Таким чином, відбулася повна нормалізація стану місцевого імунітету за рахунок диференційованого підходу до лікування з урахуванням патогенетичного типу запального процесу у бронхах.

Приклад 5 (за способом, який заявляється).

Хвора С, 50 років. Знаходилась на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з приводу тяжкої персистуючої бронхіальної астми. Поступила із скаргами на довготривалі напади ядухи, часті загострення, часті нічні симптоми, непереносимість фізичного навантаження зумовлене БА. Добові коливання ПОШвид при проведенні пікфлоуметрії становили > 30%. Хвора відмічала напади ядухи, задишку при незначному фізичному навантаженні, свистяче дихання. Хворіє протягом 14 років. Загострення 3 рази на рік. Останній рік лікувалась із застосуванням стандартної базисної терапії (флутиказона пропіонат 500 мкг/добу та саль-

метерол 100 мкг на добу) в поєднанні з  $\beta_2$ -агоністом короткої дії (сальбутамолу), який застосовувався за вимогою. За цей час не було отримано належного контролю за симптомами БА і функціональними порушеннями.

Об'єктивно: в легенях жорстке дихання, свистячі хрипи зліва та справа. Тони серця голосні, ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічаються ознаки хронічного бронхіту. Дослідження ФЗД виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу ( $FEV_1$  - 52,0%). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність  $FEV_1$  складала 11,0%. До початку лікування середній астма-рахунок складав 10,6 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала 8,0.

Дані показників місцевого імунітету представлені в таблиці 9.

Таблиця 9

Результати обстеження стану місцевого імунітету бронхів (індуковане харкотиння) хворої С.

№ п/п.	Показники	Результат	Норма	Динаміка
1.	Вміст еозинофілів (%)	14,0	до 2,0 %	( + )
2.	Вміст нейтрофілів (%)	16,0	до 8,0 %	( + )
3.	Вміст лімфоцитів (%)	35,0	11,0-14,0	( + )
4.	Вміст макрофагів (%)	35,0	82,0-90,0	(-)

Проведено обрахунок отриманих результатів за формулами:

$$K_r = E_f / H_f = 14 / 16 = 0,9.$$

$$K_m = (A_{pf} + L_f) / (E_f + H_f) = (35 + 35) / (14 + 16) = 2,33$$

Таким чином, дослідження особливостей змін стану місцевого імунітету виявило у хворої С. резидивний тип запалення за способом, який заявляється. Призначено диференційоване лікування - подвоєна доза інгаляційного кортикостероїда -

флутиказона пропіонат 1000 мкг/добу та сальметерол 100 мкг на добу.

При повторному обстеженні через місяць виявлено покращання клініко-функціональних показників: зменшилися задишка та кашель, зменшилася кількість нічних симптомів.

Дані показників місцевого імунітету через 1 місяць лікування представлені в таблиці 10.

Таблиця 10

Результати обстеження стану місцевого імунітету бронхів (індуковане харкотиння) хворої С через 1 місяць лікування

№ п/п.	Показники	Результат	Норма	Динаміка
1	Вміст еозинофілів (%)	8,0	до 2,0 %	( + )
2	Вміст нейтрофілів (%)	11,0	до 8,0 %	( + )
3	Вміст лімфоцитів (%)	14,0	11,0-14,0	норма
4	Вміст макрофагів (%)	67,0	82,0 - 90,0	(-)

Таким чином, клітинний склад індукованого харкотиння змінився у бік нормалізації, лікування було ефективним як за клінічними, так і за лабораторними даними за рахунок диференційованого підходу до лікування з урахуванням патогенетичного типу запального процесу у бронхах.

Запропонований спосіб був застосований при обстеженні 59 хворих. Паралельно у групі обстежуваних хворих проводились анкетування, клінічні дослідження, вивчалися показники зовнішнього дихання з наступним аналізом отриманих результатів.

З'ясували, що клітинний склад індукованого харкотиння більшості пацієнтів характеризувався підвищеним вмістом нейтрофілів та еозинофілів (нормальні показники за даними літератури - до 3,0% еозинофілів та до 5,0% - нейтрофілів), зменшенням кількості альвеолярних макрофагів та лімфоцитів, що свідчить про наявність у хворих на БА активного еозинофільного та нейтрофільного запалення в дихальних шляхах. Обстежувані хворі були поділені на групи за патогенетичним типом запального процесу у бронхах.

З приведеної таблиці 11 видно, що ці групи вірогідно відрізняються одна від одної за вмістом основних клітин місцевого захисту. Так пацієнти другої групи з переважною кількістю еозинофілів в харкотинні достовірно відрізняються за вмістом еозинофілів та нейтрофілів від хворих першої та третьої груп, за вмістом альвеолярних макрофагів від хворих четвертої групи. Пацієнти першої групи з переважною кількістю нейтрофілів в харкотинні достовірно відрізняються за вмістом еозинофілів та нейтрофілів від хворих другої, третьої та четвертої груп, за вмістом альвеолярних макрофагів від хворих четвертої групи. А хворі третьої групи, до якої увійшли пацієнти з однаковим вмістом гранулоцитів, достовірно відрізняються за вмістом еозинофілів та нейтрофілів від хворих першої та четвертої груп. І нарешті хворі четвертої групи з переважною кількістю мононуклеарів відрізняються за вмістом еозинофілів та нейтрофілів від хворих другої та третьої груп, за вмістом альвеолярних макрофагів від хворих другої групи (табл. 11).

Таблиця 11

Клітинний склад індукованого харкотиння у хворих на тяжку персистуючу БА в залежності від перерозподілу клітин місцевого захисту ( $M \pm m$ )

Форма БА	Показники								
	$K_r$	$K_m$	n	$E_f \%$	$H_f \%$	$K_r$	$L_f \%$	$AM_f \%$	$K_m$
Здорові особи	$K_r > 1,5$	$K_m < 0,1$	20	$3,0 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,6$	$12,4 \pm 1,5$	$85,8 \pm 3,0$	$0,04 \pm 0,01$
З перевагою Нф (I) гр.	$K_r < 0,8$	$K_m < 1$	35	$22,0 \pm 1,9 \diamond^{\circ}$	$58,0 \pm 2,0 \diamond^{\circ}$	$0,43 \pm 0,09 \diamond^{\circ}$	$10,0 \pm 1,2 \diamond$	$10,1 \pm 2,0 \diamond$	$0,27 \pm 0,04 \diamond$
З перевагою Еф (II) гр.	$K_r > 1,2$	$K_m < 1$	6	$54,0 \pm 7,1 \blacklozenge$	$22,8 \pm 3,5 \blacklozenge$	$2,78 \pm 0,87 \blacklozenge$	$11,7 \pm 2,6 \diamond$	$11,7 \pm 4,4 \blacklozenge$	$0,34 \pm 0,11 \blacklozenge$
З рівною перевагою Еф та Нф (III) гр.	$1,2 \geq K_r \geq 0,8$	$K_m < 1$	6	$40,8 \pm 2,1 \blacklozenge$	$40,7 \pm 1,7 \diamond^{\circ} \blacklozenge$	$1,01 \pm 0,06 \blacklozenge$	$9,3 \pm 2,2 \diamond$	$9,0 \pm 2,0 \diamond$	$0,23 \pm 0,05 \diamond$
З перевагою Лф та АМф (VI) гр.	$1,2 \geq K_r \geq 0,8$	$K_m \geq 1$	12	$11,9 \pm 1,9 \blacklozenge^{\circ}$	$17,2 \pm 2,2 \blacklozenge^{\circ}$	$1,00 \pm 0,45 \blacklozenge$	$24,0 \pm 11,8 \diamond$	$50,0 \pm 14,3 \diamond^{\circ} \blacklozenge$	$2,57 \pm 1,37 \blacklozenge^{\circ} \blacklozenge$

Примітки:

Кг - коефіцієнт Еф/Нф;

Км - коефіцієнт (Амф+Лф)/(Еф+Нф).

Амф - відсоток альвеолярних макрофагів,

Лф - відсоток лімфоцитів,

Еф - відсоток еозинофілів,

Нф - відсоток нейтрофілів;

\* - достовірно стосовно (II) гр., ( $p < 0,05$ )

◆ - достовірно стосовно (I) гр., ( $p < 0,05$ )

° - достовірно стосовно (III) гр., ( $p < 0,05$ )

◇ - достовірно стосовно здорових осіб, ( $p < 0,05$ ).

Застосування дослідження місцевого імунітету бронхів виявляє неоднозначні характеристики запалення при приблизно однаковій тяжкості перебігу захворювання у хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму, а диференційований підхід до лікування протизапальними і бронхолітичними засобами з урахуванням цих особливостей дозволяє підвищити ефективність базисної терапії.

Визначення патогенетичних варіантів запального процесу у хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму за способом, який заявляється, дозволяє застосувати індивідуально ефективні схеми лікування серед осіб з клінічно схожим перебігом БА

Діагностування патогенетичних варіантів перебігу тяжкої персистуючої бронхіальної астми заявленим способом має наступні переваги:

1) вперше вираховані коефіцієнти, що дозволяють окреслити, який тип місцевого запалення переважає у обстежуваних хворих;

2) диференційований підхід до лікування протизапальними і бронхолітичними засобами з урахуванням типу місцевого запалення дозволяє підвищити ефективність базисної терапії.

Таким чином, розробка критеріїв діагностики гетерогенних когорт хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму шляхом визначення патогенетичних варіантів захворювання є важливим аспектом науково-практичних робіт, що дозволяє в подальшому розробити нові методи лікування на підставі оцінки клінічних, функціональних даних та імунологічних показників запалення, а отже підвищити ефективність лікування цього контингенту хворих.

Даний спосіб може знайти застосування у пульмонологічній та терапевтичній практиці. При сучасному розвитку імунологічної та лабораторної служби в лікувальних закладах України даний метод може застосовуватись не лише в умовах спеціалізованих пульмонологічних клінік, але й бути використаним широким колом лікарів.