Diagnosis of respiratory epithelial clearance abnormality in patients suffering from chemo-resistant pulmonary tuberculosis with comorbidity of bronchial mucosa

O. M. Raznatovskaya, V. M. Khlystun
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Respiratory epithelial clearance timely and early disorder diagnosis in patients suffering from chemo-resistant pulmonary tuberculosis (CRPTB) concomitant pathology of the bronchial mucosa is an actual problem of modern phthisiology, the solution of which will allow the timely application of rational correction, which will increase the effectiveness of this category treatment among patients.

**Objective** is to investigate the nature and features of respiratory epithelial clearance disorders among patients suffering from CRPTB with comorbidity of the bronchi mucous membrane by using the developed method of these disorders diagnosis.

**Materials and methods.** The respiratory epithelial clearance state diagnosis was carried out among 133 patients with CRPTB at the beginning of the intensive phase of antituberculous therapy during fibrobronchoscopy, provided there is a concomitant specific pathology of the mucous membrane (including its combination with non-specific endobronchitis). Average age of patients was 36.5 ± 1.1 years old. There were 89 (66.9 %) men and 44 (33.1 %) women. The tracheobronchial tree diagnostic fibrobronchoscopy with further study of the respiratory epithelial clearance condition among patients suffering from CRPTB was carried out by V. M. Khlystun at Phthisiology and Pulmonology Department of Zaporizhzhia State Medical University in CI Zaporizhzhia Regional Anti Tuberculosis Clinical Dispensary. Criteria of patients including into the research: existence of resistance of tuberculosis mycobacteria to anti-tuberculosis drugs in patients with new and repeated cases of tuberculous, existence of pathology of the mucosa of bronchi confirmed during fiberoptic bronchoscopy. Serious associated diseases (HIV infection/AIDS, diabetes mellitus, etc.) were criteria of exception. The condition of bronchial mucosa was studied under narcotic anaesthesia by fiberoptic bronchoscopes of Olympus (Japan). Pathology of a bronchial tree was described according to classification by M. V. Shesterina, A. N. Kalyuk (1975). Results of the research are processed by modern methods of the analysis using the personal computer with the statistical package Statistica® for Windows 6.0 license program (StatSoft Inc., No. AXXR712 D833214FANS).

**Results.** There were respiratory epithelial clearance disturbances in 94.7 %, which predominate with the 1st and 2nd stages of mucociliary inefficiency (51.1 % and 37.6 %). There was mucociliary inefficiency dependence on the bronchi mucous membrane pathology nature: the incidence of respiratory epithelial clearance in patients with concomitant bronchial tuberculosis in combination with non-specific purulent endobronchitis is 2.4 times higher than in those with concomitant bronchial tuberculosis only (70.7 % vs 29.3 %). The association of non-specific endobronchitis with concomitant bronchial tuberculosis leads to an increase in the mucociliary inefficiency degree of severity, due to its diffuse localization, where it is diagnosed more often than in the limited one, thus, mucociliary inefficiency of the 2nd stage of severity (64.9 % vs 24.6 %), is 2.6 times more (64.9 % vs 24.6 %) and 4.6 times more in the 3rd stage (16.2 % vs 3.5 %).

**Conclusions.** The proposed method for the diagnosis of mucociliary inefficiency disorders among patients suffering from CRPTB with bronchial mucosa concomitant pathology allows to diagnose mucociliary inefficiency and mucociliary inefficiency dependence on the bronchi mucous membrane pathology nature.

Діагностика порушень мукоциліарного транспорту у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень із супутньою патологією слизової оболонки бронхів

О. М. Разватовська, В. М. Хлєстун

Своєчасна та рання діагностика порушень мукоциліарного транспорту у хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) легень із супутньою патологією слизової оболонки бронхів – актуальна проблема сучасної фтизіатрії, вирішення якої дасть змогу своєчасно застосувати раціональну корекцію, що підвищить ефективність лікування таких хворих.

**Мета роботи** – вивчити характер та особливості порушень мукоциліарного транспорту у хворих на ХРТБ легень із супутньою патологією слизової оболонки бронхів шляхом застосування розробленого способу діагностики цих порушень.

**Матеріали та методи.** Діагностику стану мукоциліарного транспорту виконали у 133 хворих на ХРТБ легень на початку інтенсивної фази антибактеріальної терапії під час фібробронхоскопії за умови наявності супутньої специфічної патології слизової оболонки (у тому числі її поєднання з незасобочим ендбонхітом). Середній вік хворих становив 36,5 ± 1,1 року. Чоловіків було 89 (66,9 %), жінок – 44 (33,1 %). Діагностику фібробронхоскопії трахеобронхіального дерева з наступним вивченням стану мукоциліарного транспорту у хворих на ХРТБ легень виконали на клінічній базі кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ в КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний диспансер» власноруч.

О. М. Разватовська™, В. М. Хлєстун

Світлорадіоскопія, груди з наявністю фіброзу, хіміорезистентний туберкульоз, слизові оболонки бронхів, слизове дерево, слизова оболонка, слизова оболонка бронхів, слизове дерево, слизово–мокковий транспортний систему.
Частина патології слизистої оболонки бронхів може бути стосовно супутньою патологією слизової оболонки бронхів, що її визначає у багатьох випадках потребує дослідження. Це обумовлено не тільки тим, що така патологія може призвести до змін структурної і функціональної нормативної роботи мукозного транспорту, але також до зростання ризику розвитку ізольованого збудника у багатьох випадках.

Результати. Запропонований спосіб діагностики порушень мукоциліарного транспорту у хворих на ХРТБ легень зі суттєвою патологією слизової оболонки бронхів шляхом простого та швидкого у використанні методу, без суттєвих матеріальних і часових витрат, залучення додаткового спеціально навчаного персоналу, безпечного для здоров’я пацієнта, безпосереднього ендотрахеального введення у бронхи гепаринизованої крові обстежуваного хворого під час фібробронхоскопії, без побічних реакцій та із запобіганням інфікуванню персоналу хімірезистентними штамами мікроорганізмів.

Висновки. Запропонований спосіб діагностики порушень мукоциліарного транспорту у хворих на ХРТБ легень зі суттєвою патологією слизової оболонки бронхів дає змогу діагностувати порушення мукоциліарного транспорту та визначити залежність мукоциліарної недостатності від характеру патології слизової оболонки бронхів.

Діагностика нарушень мукоциліарного транспорту у больных химиорезистентным туберкулезом легких с сопутствующей патологией слизистой оболочки бронхов

Е. Н. Разнатовская, В. Н. Хлыстун

Своевременная и ранняя диагностика нарушений мукоциліарного транспорта у больных химиорезистентным туберкулезом (ХРТБ) легких с сопутствующей патологией слизистой оболочки бронхов является актуальной проблемой современной фтизиатрии, решение которой позволит своевременно применить рациональную коррекцию, что повысит эффективность лечения данной категории больных.

Цель работы — изучить характер и особенности нарушений мукоциліарного транспорта у больных ХРТБ легких с сопутствующей патологией слизистой оболочки бронхов путем применения разработанного способа диагностики этих нарушений.

Материалы и методы. Диагностику состояния мукоциліарного транспорта провели у 133 больных ХРТБ легких в начале интенсивной фазы антивирусной терапии во время фібробронхоскопии при наличии сопутствующей специфичной патологии слизистой оболочки (в том числе ее сочетания с неспецифическими заболеваниями).

Средний возраст больных составил 36,5 ± 1,1 года. Мужчин было 89 (66,9 %), женщин — 44 (33,1 %). Диагностическая фібробронхоскопия трахеобронхиального дерева проводилась на клинической базе кафедры фтизиатрии и пульмонологии ЗГМУ в КУ «Запорожский областной противотуберкулезный диспансер» собственноручно В. Н. Хлыстуном. Критерии включения пациентов в исследование: наличие резистентности мікроорганізмів туберкулеза к антимикобактериальным препаратам, наличие патологии слизистой оболочки бронхов, подтвержденной при фібробронхоскопии. Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания (ВИЧ-инфекция/СПИД, сахарный диабет и др.). Состояние слизистой оболочки бронхов оценивали с учетом локализации, степени и характера поражения.

Материалы и методы. Диагностику состояния мукоциліарного транспорта провели у 133 больных ХРТБ легких в начале интенсивной фазы антивирусной терапии во время фібробронхоскопии при наличии сопутствующей специфичной патологии слизистой оболочки (в том числе ее сочетания с неспецифическими заболеваниями).

Средний возраст больных составил 36,5 ± 1,1 года. Мужчин было 89 (66,9 %), женщин — 44 (33,1 %). Диагностическая фібробронхоскопия трахеобронхиального дерева проводилась на клинической базе кафедры фтизиатрии и пульмонологии ЗГМУ в КУ «Запорожский областной противотуберкулезный диспансер» собственноручно В. Н. Хлыстуном. Критерии включения пациентов в исследование: наличие резистентности мікроорганізмів туберкулеза к антимикобактериальным препаратам, наличие патологии слизистой оболочки бронхов, подтвержденной при фібробронхоскопии. Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания (ВИЧ-инфекция/СПИД, сахарный диабет и др.). Состояние слизистой оболочки бронхов оценивали с учетом локализации, степени и характера поражения.

Результаты. Предложенный способ диагностики нарушений мукоциліарного транспорта у больных ХРТБ легких с сопутствующей патологией слизистой оболочки бронхов позволяет дифференцировать различные нарушения мукоциліарного транспорта.

Выводы. Предложенный способ диагностики нарушений мукоциліарного транспорта у больных ХРТБ легких с сопутствующей патологией слизистой оболочки бронхов позволяет дифференцировать различные нарушения мукоциліарного транспорта и установить зависимость мукоциліарной недостаточности от характера патологии слизистой оболочки бронхов.

Ключевые слова: фібробронхоскопия, ангионазия, фибробронхоскопия, трахеобронхиальная бронхоскопия, слизистая оболочка бронхов, мукозная транспортная мукоциліарна туберкулез, оболочка, слизистая, трахеобронхоскопия, Ключевые слова: фібробронхоскопия, ангионазия, фибробронхоскопия, трахеобронхиальная бронхоскопия, слизистая оболочка бронхов, мукозная транспортная мукоциліарна туберкулез, оболочка, слизистая, трахеобронхоскопия, Ключевые слова: фібробронхоскопия, ангионазия, фибробронхоскопия, трахеобронхиальная бронхоскопия, слизистая оболочка бронхов, мукозная транспортная мукоциліарна туберкулез, оболочка, слизистая, трахеобронхоскопия, Ключевые слова: фібробронхоскопия, ангионазия, фибробронхоскопия, трахеобронхиальная бронхоскопия, слизистая оболочка бронхов, мукозная транспортная мукоциліарна туберкулез, оболочка, слизистая, трахеобронхоскопия.
One of the important parts of the local respiratory protection system is the mucociliary system [1,2]. It provides purification of the tracheobronchial system from damaging factors and infectious agents, the action of which is the direct cause of disturbance of the bronchi drainage function — respiratory epithelial clearance (REC) [3]. As far as it is known, one of the pathogenetic mechanisms of bronchopulmonary diseases, including pulmonary tuberculosis, is precisely the violation of the bronchi drainage function [4,7].

As of today, there are sufficient methods for diagnosis of REC disorders [5,6], but there are no data on the diagnosis of REC disorders in patients suffering from chemoresistant pulmonary tuberculosis (CRPTB) with concomitant pathology of the bronchial mucosa, which led to the search for an adequate method that would be simple and fast in use, minimally safe for a patient, and which would not cause significant material costs or specially trained personnel.

Thus, REC timely and early disorder diagnosis in patients suffering from CRPTB concomitant pathology of the bronchial mucosa is an actual problem of modern phthisiology, the solution of which will allow the timely application of rational correction, which will increase the effectiveness of this category treatment among patients.

The purpose of the research

To investigate the nature and features of REC disorders among patients suffering from CRPTB with comorbidity of the bronchi mucous membrane by using the diagnosis developed method of these disorders.

Materials and methods of research

The REC diagnosis was carried out among 133 patients with CRPTB at the beginning of the intensive phase of antimycobacterial therapy during fibrobronchoscopy (FBS), provided there is a concomitant specific pathology of the mucous membrane (including its combination with non-specific endobronchitis). Average age of patients was 36.5 ± 1.1 years old. There were 89 (66.9 %) men and 44 (33.1 %) women.

The tracheobronchial tree diagnostic FBS with further study of the REC condition among patients suffering from CRPTB was carried out by V. M. Khlystun at Phthisiology and Pulmonology Department of Zaporizhzhia State Medical University in CI “Zaporizhzhia Regional Antituberculosis Clinical Dispensary”.

The criteria for the patient inclusion in the research: presence of resistance of mycobacterium tuberculosis to antimycobacterial drugs, the presence of pathology of the bronchi mucous membrane, confirmed in the FBS. The exclusion criteria were severe concomitant diseases (HIV/AIDS, diabetes, etc.).

The condition of the bronchi mucous membrane was studied under the anesthetic anesthesia with the use of fibrotic bronchoscope, produced by Olympus Firm (Japan). The bronchial tree pathology was described under the classification of M. V. Shesterina, A. N. Kalyuk (1975).

The diagnosis of REC disorders in patients suffering from CRPTB with comorbidity of the bronchi mucous membrane was carried out as follows. Withdraw 0.5 ml of heparin solution in 5000 units into a syringe, whereupon 4 ml of a patient’s venous blood is withdrawn into the same syringe. At the end of FBS, the patient is given 3.5–4.0 ml of this heparinized blood in each bronchus. After 10–15 minutes after the FBS, the patient begins to collect sputum into the Falcon container for every 6 hours. The presence of hemoglobin (Hb) is determined in each portion of the sputum with the help of “Azoproma Sample-600/6” as follows. The patient’s sputum from the container is poured into a 5 × 5 cm gauze wipe, after which 4 drops of the reagent are applied to the sample to be examined. When a violet-lilac color appears in 1 minute, the test is considered to be positive, and in the absence of color, the test is considered to be negative, which indicates the absence of residual hidden blood. The research is completed after a qualitative response to the presence of Hb is not determined in the 3 subsequent sputum portions. At times of withdrawal, a conclusion is made on the state of REC. That is, the time for indicator full withdrawal in the normal time is 18 hours. The time for the indicator to be withdrawn is 36–48 hours in the 1st stage of mucociliary inefficiency (MCI), 54–66 hours in the 2nd stage of MCI, and 72–126 hours in the 3rd stage.

The research results were processed by modern methods of analysis on a personal computer using statistical software package Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., AXXR712 D833214FANS). The distribution of quantitative characteristics normality was analyzed using the Shapiro–Wilk test. The parameters were normally distributed. The comparison of the indicators in the groups was carried out by the Student’s t-criterion.

Results and discussion

The condition study in patients suffering from CRPTB with comorbidity of the bronchi mucous membrane allowed to establish that the normal REC state at the beginning of the intensive phase of antimycobacterial therapy was determined in a small number of patients, namely 7 (5.3 %). The majority number of patients were diagnosed with REC with different degrees of severity — 126 (94.7 %): 68 patients (51.1 %) were diagnosed with MCI in the 1st stage, 50 (37.6 %) persons in the 2nd stage of MCI took the second place. The 3rd stage of MCI was diagnosed only in 8 persons (6 %).

133 patients suffering from CRPTB were diagnosed with bronchial tuberculosis, 94 patients (70.7 %) of which had it in combination with nonspecific purulent endobronchitis.

Table 1 shows the dependence of MCI on the nature of the pathology of the bronchi mucous membrane. It was found that the incidence of REC among patients with concomitant bronchial tuberculosis, combined with nonspecific purulent endobronchitis, was 2.4 times higher than in bronchial tuberculosis — related patients: 94 (70.7 %) versus 39 (29.3 %) (P < 0,05). Furthermore, patients with only bronchial tuberculosis MCI had the 1st and 2nd stage (53.8 % and 30.8 %, respectively), and the 3rd stage of severity (8.5 %) was diagnosed with concomitant bronchial tuberculosis, combined with nonspecific purulent endobronchitis.
endobronchitis, with the prevalence of MCI of the 1st stage of severity (50.0 %) and the 2nd stage (40.2%).

Analyzing nonspecific purulent endobronchitis by localization, the obtained data indicated that the 1st stage MCI prevailed in the limited process, in comparison with the 2nd and 3rd stage (70.2 % versus 24.6 % and 3.5 %, respectively; P < 0.05) and by 3.7 times than in the 1st stage, the diffusion process (70.2 % vs 18.9 %, P < 0.05). And the 2nd stage MCI prevailed over the 1st and 3rd stages (64.9 % vs 18.9 % and 16.2 %; P < 0.05) and by 2.6 times than in the limited process (64.9 % vs 24.6 %, P < 0.05). Furthermore, the 3rd stage MCI (16.2 % vs 3.5 %) was diagnosed 4.6 times more often in the diffuse endobronchitis, although not accurately.

Thus, a reliable dependence of MCI on the nature of the pathology of the bronchial mucosa among patients suffering from CRPTB at the beginning of intensive phase of antimycobacterial therapy, which manifested itself in the fact that the connection to the nonspecific purulent endobronchitis of concomitant bronchial tuberculosis leads to an increase of MCI stage severity due to its diffuse localization.

Conclusions

1. Respiratory epithelial clearance disturbances in 94.7 %, which were predominate with the 1st and 2nd stages of mucociliary inefficiency (51.1 % and 37.6 %).

2. Mucociliary inefficiency depends on the bronchial mucous membrane pathology nature: the incidence of respiratory epithelial clearance in patients with concomitant bronchial tuberculosis in combination with the nonspecific purulent endobronchitis is 2.4 times higher than in those with bronchial tuberculosis – related concomitantly (70.7 % vs 29.3 %).

3. The association of nonspecific purulent endobronchitis with concomitant bronchial tuberculosis leads to an increase in the mucociliary inefficiency degree of severity, due to its diffuse localization, where it is diagnosed more often than in a limited one, thus, mucociliary inefficiency of the 2nd stage of severity is 2.6 times bigger (64.9 % vs 24.6 %) and 4.6 times bigger in the 3rd stage (16.2 % vs 3.5 %).

Prospects for further researches. With the help of the proposed method of diagnosis of REC disorders among patients suffering from CRPTB with concomitant bronchi mucosa pathology, an appropriate correction will be made, which will facilitate the full implementation of therapeutic measures for these patients and the treatment effectiveness increase.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Information about authors: Raznatovska O. M., MD, PhD, Dsc, Associate Professor, Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. Khlystun V. M., Assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

References

[1] Zakharova, G. P., Yanov, Yu. K., & Shabalina, V. V. (2010). Mukocilyarnaya sistema verkhnikh dykhatel'nykh putei [Mucociliary system of the upper respiratory tract]. Saint Petersburg: Dialog. [in Russian].

[2] Kobyljansky, V. I. (2008). Mukocilyarnaya sistema. Fundamental'nye i prikladnye aspecty [Mucociliary system. Fundamental and applied aspects]. Moscow: BINOM. [in Russian].

[3] Zavali, M. A. (2014). Morfogenes is celular'nogo e'pitel'ya [Morphogenesis of ciliated epithelium]. Gynokhiatriya, 1, 38–49. [in Russian].

[4] Novkov, Yu. K. (2007). Mukocilyarnij transport, kak osnovnoy mekhanizm zashhity legkih [Mucociliary transport, as the main mechanism of lung protection]. Russkij medicinskij zhurnal, 5, 357. [in Russian].

[5] Chuclalin, A. G., Solopov, V. N., & Kolganova, N. A. (1988). Diagnosticheskaya programma isledovaniya mukocilyarnogo transporta u bol'nykh khronicheskimi nespecificheskimi zabolevaniyami legkikh [Diagnostic program for the study of mucociliary transport in patients with chronic nonspecific lung diseases]. Problemy tuberkuleza, 8, 13–18. [in Russian].

[6] Pertevea, T. A., Kireyeva, T. V., & Gurzyhi, E. V. (2005). Novye podkhody v isledovaniyakh mukocilyarnogo klysema u pacientov s bronhologichnoy patologiyu [New approaches in evaluation of mucociliary clearance in patients with bronchopulmonary disease]. Ukrainskij pulmonologichnyj zhurnal, 4, 69–70. [in Ukrainian].

[7] Mall, M. A. (2008). Role of oilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 1, 13–24. doi: 10.1089/jamp.2007.0659.