

KRÓTKIE KOMPENDIUM

Nowatorska metoda indukcji plwociny przy użyciu the Lung Flute (fletu płucnego) u pacjentów z podejrzeniem gruźlicy płuc

AKIRA FUJITA, KENGO MURATA I MIKIO TAKAMORI

Oddział Medycyny Płucnej, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital, Tokyo Japonia

Abstrakt

Opis badania i cel: Lung Flute to małe samonapędzalne urządzenie audio generujące fale dźwiękowe, które wibrują w wydzielinach tchawicy. Było to wstępne badanie oceniające przydatność fletu płucnego do pobierania próbek plwociny u pacjentów podejrzanych o gruźlicę płuc (TB).

Metody: Do badania włączono trzydziestu czterech pacjentów, którzy nie wykrztusali plwociny, ale dla których jej badanie było wymagane do diagnostyki różnicowej gruźlicy lub innych chorób. Pacjenci zostali poinstruowani, aby zdmuchnąć szybko i ciężko przez flet płucny i powtórzyć to w sumie 20 razy, za każdym z nich po 2 wydechy.

Wyniki: Za pomocą fletu płucnego pobrano próbki plwociny w ciągu 10 lub 20 minut od 30 z 34 pacjentów (88%). Urządzenie pozwoliło na szybką diagnozę gruźlicy w siedmiu z 15 potwierdzonych przypadków gruźlicy. U trzech pacjentów rozmazy kwasowo-pałeczkowe były pozytywne. U czterech pacjentów rozmazy bacillus szybko ukazały się ujemne, ale testy PCR na gruźlicę były pozytywne. Symptomy związane z hiperwentylacją wystąpiły u trzech pacjentów.

Wnioski: Zastosowanie fletu płucnego może stanowić obiecującą technikę szybkiego diagnozowania gruźlicy płuc.

Słowa kluczowe: urządzenie audio, diagnoza, reakcja łańcuchowa polimerazy, indukcja plwociny, gruźlica.

Wprowadzenie

Gruźlica jest poważnym problemem zdrowotnym w regionie Zachodniego Pacyfiku, który stanowi około jedną trzecią globalnego zarażenia gruźlicą. Ponadto gruźlica jest najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie, wśród osób zakażonych HIV.

Badanie plwociny jest kluczową procedurą diagnostyczną u pacjentów podejrzanych o gruźlicę płuc, w tym dla

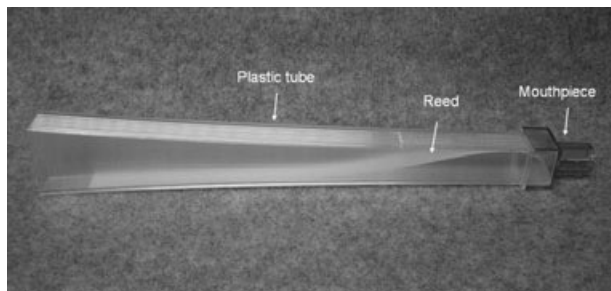
PODSUMOWANIE W SKRÓCIE

Przydatność małego urządzenia audio do pobierania próbek plwociny oceniano u pacjentów z podejrzeniem gruźlicy płuc. Ten wstępny raport wskazuje, że urządzenie może być klinicznie przydatne do szybkiej diagnostyki gruźlicy płuc.

pacjentów, dla których planowana jest bronchoskopia.^{1,2} Ponadto wczesna identyfikacja osób z gruźlicą pozostaje najskuteczniejszym sposobem zapobiegania przenoszeniu gruźlicy. Jednak niektórzy pacjenci nie są w stanie wyprodukować plwociny do badania. W takich przypadkach preferowana jest indukcja plwociny przez inhalację aerozolu i (lub) aspirację żołądkową.^{3,4}

Flet płucny (Medical Acoustics, Buffalo, NY, USA) to małe samo zasilane urządzenie audio, które zużyje dźwięk o częstotliwości 18-22 Hz o mocy 110-115 dB przy ciśnieniu 2,5 cm H₂O. Ta fala dźwiękowa, generowana w jamie ustnej przez łagodne wydechy, przemieszcza się z powrotem w dół tchawicy i wibruje. Urządzenie składa się z ustnika i trzciny wewnątrz w prostokątnej rurze z tworzywa sztucznego o przekątnej 36,8 cm). Lung Flute uzupełnia naturalny system oczyszczania śluzu poprzez sztuczne wibrowanie dróg oddechowych i rzęsek na częstotliwościach od 16 do 25 Hz.⁵

Lung Flute został zatwierdzony przez US Food and Drug Administration do indukcji plwociny do celów diagnostycznych w 2006 roku i został zarejestrowany do sprzedaży w Unii Europejskiej jako urządzenie medyczne klasy 1 w 2007 roku. Ostatnio analiza próbek pobranych przy użyciu fletu płucnego nie wykazała statystycznie istotnych różnic w markerach biologicznych lub liczbach komórek w porównaniu z próbkami plwociny wywołanymi hipertonicznym solą fizjologiczną u pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli). Nie opublikowano żadnych badań klinicznych oceniających jego zastosowanie w diagnostyce gruźlicy. We wstępnym badaniu, mamy potwierdzoną przydatność fletu płucnego dla badania plwociny u pacjentów z podejrzeniem gruźlicy płuc.



Flet płucny składa się z ustnika i trztownki wewnątrz w plastikowej rurce o przekątnej 36,8 cm.

Metody

Trzydziestu czterech pacjentów, którzy spontanicznie nie wykrztuszali plwociny, ale dla których badanie plwociny było wymagane w celu dokonania diagnostyki różnicowej między gruźlicą i innymi chorobami, takimi jak niegruździste choroby płuc mykobakteryjne (NTM). Badanie odbyło się między grudniem 2006 a sierpniem 2007. Pacjenci byli w wieku od 18 lat, a ich CXR wykazywał zmiany, takie jak rozproszone nacieki i wiązania, co sugeruje gruźlicę płuc. Po wstępnych badaniach przesiewowych na podstawie objawów i CXR w klinikach podstawowej opieki zdrowotnej, pacjenci podejrzani o gruźlicę płuc zostali skierowani do kliniki gruźlicy w Tokio (Metropolitan Fuchu Hospital). Wykluczono pacjentów z niedotlenieniem ($\text{SaO}_2 < 90\%$ przez pulsoksymetrię) i pacjentów z astmą oskrzelową.

Eksperymentalne wykorzystanie fletu płucnego zostało zatwierdzone przez komisję etyczną w Szpitalu Metropolitalnym Fuchu w Tokio, ponieważ urządzenie nie zostało jeszcze dopuszczone do użytku u pacjentów przez japoński organ. Indywidualne flety płucne zostały dostarczone dla każdego pacjenta przez Medical Acoustics, Tokio, Japonia. Od wszystkich pacjentów uzyskano pisemną świadomą zgodę.

Z 34 pacjentów 10 to mężczyźni i 24 kobiety, ich średni wiek wynosił odpowiednio 51 +/- 19 lat a liczba nigdy niepalących, byłych i aktywnych palaczy wynosiła odpowiednio 23, 7 i 4 lata. Radiologicznie choroba była jednostronna u 19 pacjentów, a ubytki występowały u czterech pacjentów.

W dniu lub w okolicach dnia ich pierwszej wizyty w klinice, pacjenci zostali poinstruowani, aby dmuchnąć szybko i silnie przez flet płucny i powtórzyć to w sumie 20 zestawów po dwa razy. Wydrukowane instrukcje zostały przekazane pacjentom i byli oni bezpośrednio instruowani jak prawidłowo korzystać z urządzenia przez lekarzy i pielęgniarki w następujący sposób.⁶

1 Usiądź z prostymi plecami. Przechyl głowę lekko w dół, aby gardło i rura wietrzna były szeroko otwarte.
2 Wdychaj powietrze nieco głębiej niż normalnie. Umieść całe usta wokół ustnika.

- 3** Dmuchnij przez flet płucny jakbyś zdmuchiwał świecę. To sprawia, że pojawia się trzepotanie dźwięku.
- 4** Zdejmij ustnik z ust i weź szybki oddech.
- 5** Wymień ustnik i wydychaj ponownie. Poczekaj 5 s, biorąc kilka oddechów.
- 6** Powtórz w sumie 20 zestawów po dwa razy.
- 7** Nie należy używać przepony ani mięśni brzucha do wydychania większej ilości powietrza.
- 8** Przygotuj szklankę wody do picia po badaniu.
- 9** Odkrztuś plwocinę do sterylnego pojemnika.

U wszystkich pacjentów, stosowanie fletu płucnego i indukcji plwociny przeprowadzono w pomieszczeniu wentylacji ujemnej, jako środek zapobiegawczy w kontroli infekcji. Pacjenci pozostali w pokoju do 30 min, dopóki nie wyprodukowali plwociny. Laboratorium mikrobiologiczne było zgodne z wytycznymi dotyczącymi badania gruźlicy Japońskiego Towarzystwa Gruźlicy.⁷

Próbki plwociny zebrane od pacjentów zostały homogenizowane środkiem mukolitycznym (N-acetylo-L-cysteina) i dekontaminantem (1–2% roztworu hydroksu sodu) w celu renderowania bakterii nierenstynowalnych. Rozmazy zostały przygotowane bezpośrednio z próbek klinicznych i zostały potwierdzone przy użyciu skoncentrowanych preparatów. Kwasowo-szybki bacillus (AFB) w plamionych rozmazach został zbadany mikroskopowo w procedurze fluorochromu. Amplifikację kwasu nukleinowego PCR przeprowadzono na próbkach za pomocą 201-00 (Roche, Bazylea, Szwajcaria), niezależnie od wyników rozmazu AFB. Wszystkie okazy były hodowane dla mykobakterii za pomocą mycobacterial wzrostu indicator tube (MGIT) system (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). Obecność *Mycobacterium tuberculosis* została potwierdzona immunochromakiem za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-MPB64 (test Capilia TB; Becton Dickinson, Tokio, Japonia). Inne gatunki mycobacteria zostały zidentyfikowane w teście amplifikacji kwasu nukleinowego dla kompleksu *Mycobacterium avium* lub technice hybrydyzacji DNA-DNA (Kyokuto Pharmaceutical Industrial Co. Ltd., Tokio, Japonia).

Dokładną objętość wywołanej plwociny odnotowano u 17 z 34 pacjentów. Trzydziestu pacjentów wypełniło dobrowolny kwestionariusz po użyciu fletu płucnego. Zadano następujące pytania: (i) Czy flet płucny jest łatwy w użyciu? (ii) Czy łatwo jest zrozumieć instrukcje dotyczące korzystania z fletu płuc? (iii) Czy po zastosowaniu fletu płucnego miałeś kaszel? (iv) Czy po użyciu fletu płucowego produkowałeś plwocinę? (v) Czy po zastosowaniu fletu płuc zwiększyłeś wydalanie flegmy? i (vi) Czy mają Państwo jakiegokolwiek uwagi?

Wyniki

Za pomocą fletu płucnego pobrano próbki plwociny od 30 z 34 pacjentów (88%), którzy nie produkowali plwociny spontanicznie. Procedura zakończyła się powodzeniem u dziewięciu z 10 pacjentów płci męskiej (90%) i u 21 z 24 pacjentek (88%). Jeśli chodzi o wpływ palenia, udało się to

11 obecnych palaczy i byłych palaczy (100%) w porównaniu do 19 z 23 niepalących (83%).

Pacjenci oczekują plwociny w ciągu 10 lub 20 minut po użyciu urządzenia. Objętość plwociny wywołanej po użyciu fletu płucnego wahała się od 1 do 5 ml, chociaż dane zarejestrowano tylko u 17 pacjentów. Dziewięciu pacjentów oczekuje 1 ml lub mniej plwociny.

Ostateczna diagnoza została potwierdzona jako gruźlica płuc u 15 pacjentów (diagnoza bakteriologiczna niezależnie od próbek w 12, diagnoza kliniczna u 3), NTM choroba płuc u 9 (*M. avium* 3, *Mycobacterium goodii* 1, *Mycobacterium xenopi* 1, *Mycobacterium fortuitum* 1, możliwa NTM 3) i inne choroby u 10. Przypadek, który nie spełniał kryteriów mikrobiologicznych American Thoracic Society (ATS)/ Infectious Diseases Society of America (IDSA) dotyczących choroby NTM płuc, ale spełniał kryteria kliniczne został zdefiniowany jako "możliwy przypadek NTM".

Dla trzech pacjentów wymaz AFB i TB-PCR był pozytywny, natomiast dla czterech pacjentów wymaz AFB był negatywny, ale TB-PCR był pozytywny. Szybka diagnoza gruźlicy została zdefiniowana jako AFB rozmazowo dodatnia i/lub TB-PCR dodatnia w plwocinie w dniu lub kilka dni po pierwszej wizycie, bez oczekiwania na wyniki posiewu. Zgodnie z tą definicją Flet Płucny dawał szybkie rozpoznanie gruźlicy u siedmiu z 15 pacjentów (47%). U tych pacjentów leczenie gruźlicy rozpoczęto natychmiast, bez dalszych badań, takich jak pobieranie próbek soku żołądkowego czy fiberoskopia oskrzelowa (FB). W ciągu 6 tygodni rozpoznanie zostało potwierdzone bakteriologicznie dodatnim wynikiem hodowli i dodatnim testem Capilia TB.

Spośród pięciu pacjentów, u których nie postawiono szybkiej diagnozy (wymaz AFB - ujemny i TB-PCR - ujemny), u jednego z nich posiew AFB i Capilia TB - dodatni w plwocinie indukowanej, u jednego posiew AFB - dodatni w kolejnym badaniu plwociny, a u dwóch rozpoznano z próbek FB. U pozostałej pacjentki rozpoznano klinicznie po poprawnym leczeniu gruźlicy, chociaż próbki gruźlicy były ujemne.

Trzy osoby nie produkowały plwociny, ale zdiagnozowano u nich gruźlicę. Jeden z nich był wymazowo dodatni w dniu po zapłodnieniu, jeden był QuantiFERON-TB 2G dodatni, ale FB ujemny, a jeden wykazał kliniczną odpowiedź na leczenie.

Ośmiu z dziewięciu pacjentów z chorobą NTM płuc wykrztusiło plwocinę za pomocą fletu płucnego. Tylko jedna chora miała wymaz dodatni z AFB i PCR- dodatni z *M. avium*, trzy były dodatnie z hodowli AFB, a cztery były ujemne z hodowli plwociny indukowanej fletem płucnym.

Flet płucny był przyjazny użytkownikowi dla 22 (73%) pacjentów, jak oceniono w dobrowolnym kwestionariuszu wypełnionym przez 30 z 34 pacjentów. Osiemnastu (60%) pacjentów odpowiedziało, że

instrukcja jest łatwa do zrozumienia. Kaszel po użyciu fletu płucnego zgłosiło 10 pacjentów (33%), odkrztuszenie immedowane po użyciu o 8 (27%), a plwociny zwiększono o 4 (13%). Niekorzystne zdarzenia związane z użyciem fletu płucnego obejmowały łagodny ból gardła po wdmuchnięciu do urządzenia u czterech pacjentów (12%) oraz objawy związane z hiperwentylacją u trzech pacjentów (9%), w tym zawroty głowy u dwóch (6%), ból głowy u jednego (3%) i dyskomfort podczas wdychania u jednego (3%). Te symptomy nie wymagały leczenia i szybko się poprawiły.

DYSKUSJA

Zastosowanie fletu płucnego umożliwiło szybkie rozpoznanie gruźlicy u 47% potwierdzonych chorych na gruźlicę, którzy przed użyciem urządzenia nie produkowali plwociny. Urządzenie było przyjazne dla użytkownika, co zostało ocenione w kwestionariuszu wypełnionym przez pacjentów.

Nie zaobserwowano żadnych poważnych negatywnych skutków podczas używania fletu płucnego. Niektórzy pacjenci skarżyli się na zawroty głowy i dyskomfort, i zalecano trzy lub więcej powolnych oddechów pomiędzy dwoma zestawami. Skargi na ból gardła mogły być spowodowane zebraniem się śluzu w gardle, który po indukcji plwociny można było zmniejszyć poprzez picie wody.

Kwasowo-szybkie wymazy z pęcherzyków płucnych były pozytywne u niektórych pacjentów, którzy po użyciu fletu płucnego produkowali 1 mL lub mniej plwociny. Wykazano, że zastosowanie więcej niż 5 mL samoistnej plwociny zwiększyło wrażliwość rozmazów AFB na *M. tuberculosis*. Nie zbadano jednak dobrze związku między objętością plwociny a wrażliwością na rozpoznanie gruźlicy. Brown i inni sugerował, że nie ma związku między objętością plwociny a pozytywnymi wynikami.

Według naszej wiedzy jest to pierwszy raport dotyczący klinicznego zastosowania fletu płucnego w diagnostyce gruźlicy. Urządzenie może stanowić nową technologię indukcji plwociny w diagnostyce gruźlicy płucnej. Flet płucny do indukcji plwociny został niedawno wynaleziony przez Hawkinsa w USA. Ruch tchawiczno-żołądkowy wytwarza wibracje o częstotliwości 25 Hz, które pomagają w usuwaniu śluzu. 11 Flet płucny sztucznie wytwarza dźwięk, który rezonuje z naturalną częstotliwością i w konsekwencji sprawia, że wydzielina śluzu jest cieńsza i łatwiej wydalana przez kaszel. 5 Chociaż flet płucny zależy od wysiłku pacjenta, jest nieinwazyjny i łatwy w użyciu. Urządzenie nie wymaga specjalnego sprzętu ani zasilania elektrycznego, a pacjent nie musi mieć pustego żołądka przed użyciem. Pacjenci mogą łatwo nosić urządzenie i używać go w domu powtarzalnie.

Ogólnie rzecz biorąc, indukowaną próbkę plwociny można uzyskać poprzez wdychanie przez pacjenta hipertonicznej mgły solankowej dla pacjenta, który nie może samodzielnie odkrztuszać plwociny. Ponadto,

powtarzające się indukcji płwociny może znacznie poprawić wrażliwość diagnostyczną w diagnostyce gruźlicy płuc.¹² Zaleca się badanie mikroskopowe trzech kolejnych próbek płwociny u pacjentów z podejrzeniem gruźlicy płuc.¹³ Jednakże, większość pacjentów czuje dyskomfort gardła podczas wdychania drażniącej soli fizjologicznej hipertonicznej. W praktyce klinicznej uzyskano pojedynczą indukowaną próbkę płwociny u pacjentów, którzy nie są w stanie wyprodukować płwociny. Jeśli skuteczne pobieranie próbek płwociny można wykonać przy pierwszej wizycie u lekarza, lekarz może dokonać szybkiej diagnozy gruźlicy płuc i wczesnej klasyfikacji pacjentów z zakaźną gruźlicą. W takim sensie, że za pomocą fletu płuc może być potencjalną metodą indukcji płwociny.

Obecne badanie ma pewne ograniczenia. Była to wstępna analiza przeprowadzona tylko w warunkach kliniki gruźlicy, a liczba pacjentów była niewielka. Ponadto, nie oceniono wpływu różnych czynników, takich jak wiek, stan palenia, objawy i radiologiczny stopień gruźlicy na użyteczność fletu płucnego. Podstawową skuteczność urządzenia należy zweryfikować, porównując flet płucny z atrapą urządzenia, które nie zawiera szleka. Wreszcie, randomizowane kontrolowane badanie jest potrzebne do porównania fletu płucnego z obecną metodą indukcji płwociny przez hipertoniczne wdychanie soli fizjologicznej w celu rozpoznania gruźlicy.

Podsumowując, stosowanie fletu płucnego może być obiecującą techniką do szybkiej diagnostyki gruźlicy płuc. Wydajność diagnostyczną przy użyciu fletu płucnego należy potwierdzić w kontrolowanych badaniach.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Amerykańskie Towarzystwo Klatki Piersiowej i Centers for Disease Control. Normy diagnostyczne i klasyfikacja gruźlicy u dorosłych i dzieci. *Am. J. Respir. Crit. Pielęgnacja Med.* 2000 r.; **161**: 1376–95.
- 2 Rada Doradcza ds. Zapobieganie i kontrola gruźlicy w ośrodkach poprawczych: z CDC. *MMWR Recomm. z o.o.* 2006 r.; **55** (Nr. RR-09): 1–44.
- 3 Schoch OD, Rieder P, Tueller C, Altpeter E, Zellweger JP i wsp. Wydajność diagnostyczna płwociny, indukowanej płwociny i bronchoskopii po badaniach przesiewowych radiologicznej gruźlicy. *Am. J. Respir. Crit. Med.* 2007 r.; **175**: 80–6.
- 4 Count MB, Soares SLM, Mello FCQ, Rezende VM, Almeida LL. Porównanie indukcji płwociny z bronchoskopią światłowodową w diagnostyce gruźlicy: doświadczenie w centrum referencyjnym zespołu nabytego niedoboru odporności w Rio de Janeiro, Brazylia. *Am. J. Respir. Crit. Pielęgnacja Med.* 2000 r.; **162**: 2238–40.
- 5 Akustyka medyczna. Przegląd produktów. Operacja fletu płucnego®. [Dostęp 29 listopada 2008 r.]. Dostępne pod adresem URL: <http://www.medicalacoustics.com/Home/LungFlute/Overview/LungFluteOperation>.
- 6 Akustyka medyczna. Zobacz flet płuc® wideo. [Dostęp 29 listopada 2008 r.]. Film instruktażowy dostępny pod adresem URL: http://www.medicalacoustics.com/files/video/lung_flute_usage.wmv.
- 7 Japońskie Towarzystwo Gruźlicy. *Wytyczne dla bulwiaste- culosis Badanie 2007*. Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokio, 2007 (w języku japońskim).
- 8 Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C i wsp. Oficjalne oświadczenie ATS/IDSA: Diagnostyka, leczenie i zapobieganie nietuberculous chorób mykobakteryjnych. *Am. J. Respir. Crit. Med.* 2007 r.; **175**: 367–416.
- 9 LR. Minimum 5,0 ml płwociny poprawia wrażliwość kwasu szybko rozmaz na *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Respir. Crit. Med.* 2000 r.; **161**: 1559–62.
- 10 Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R. Badania indukcji płwociny, czyszczenia żołądka i oskrzelowo płukania w celu rozpoznania gruźlicy płuc u pacjentów, którzy nie są w stanie expectorate. *Clin. Dis.* 2007 r.; **44**: 1415–20.
- 11 Fraser RS, Muller NL, Colman N, Paré PD. Obrona płuc i inne funkcje nierepiracyjne. W: Fraser RS, Stop PD (eds) *Diagnosis choroby klatki piersiowej*. W.B. Saunders, Filadelfia, PA, 1999; 126–35.
- 12 Al Zahrani K, Al Jahdali H, Poirier L, René P, Menzies D. Wydajność rozmazu, kultury i badania amplifikacji z powtarzającej się indukcji płwociny w diagnostyce gruźlicy płuc. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2001 r.; **5**: 855–60.
- 13 Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R; CDC. Przewodnik-linie do zapobiegania transmisji *Mycobacterium tuberculosis* w placówkach opieki zdrowotnej, 2005. *MMWR Recomm. z o.o.* 2005 r.; **54** (RR-17): 1–141.