

УДК 616.248-053.2

Є. П. Ортеменка
О. О. ШаховаБуковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціХАРАКТЕР ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ
ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ
ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ
НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ РАНЬОГО
ТА ПІЗЬНОГО ДЕБЮТУ**Ключові слова:** бронхіальна астма,
фенотипи, діти, цитологія,
бронхіальне запалення.**Резюме.** На підставі комплексного обстеження 46 дітей, хворих на бронхіальну астму, встановлено, що для раннього початку хвороби притаманне виразніше пошкодження епітеліального шару дихальних шляхів унаслідок їх нейтрофільно-лімфоцитарного запалення, а в пацієнтів із фенотипом пізньої астми визначався еозинофільно-макрофагальний варіант запальної відповіді бронхів.**Вступ**

Бронхіальна астма (БА) – найбільш актуальна проблема сучасної медицини та алергології, що зумовлено значним зростанням її розповсюдженості останніми десятиріччями, невпинним підвищенням захворюваності, інвалідизації та зниженням соціальної адаптації хворих, що створює значну медико-соціальну проблему як для дітей, так і дорослих [1]. Розповсюдженість БА в дитячій популяції становить від 5% до 12% [2], проте за кордоном ця цифра досягає 35% [1], що, ймовірно, обумовлюється не лише популяційними відмінностями, а й недосконалістю діагностички вітчизняної патології. Незважаючи на впровадження в практику чітких вітчизняних та міжнародних стандартів та протоколів лікування БА, у 10-30% випадків спостерігається неефективність базисної протирецидивної терапії, яка включає різні групи препаратів, що володіють протизапальною дією [3]. Резистентність до стандартної протизапальної терапії пов'язують з фенотипічним поліморфізмом БА, в розвитку якого мають велике значення як фактори зовнішнього середовища, так і генетична схильність до розвитку даної патології [4].

Неефективність стандартної протирецидивної базисної терапії бронхіальної астми (БА) у дітей пов'язують з фенотипічним поліморфізмом хвороби [3-5]. Різноманіття клінічних проявів бронхіальної астми зумовлено чисельними відмінностями за етіологічними чинниками, патогенезом, спадковістю, гендерною приналежністю, віком маніфестації хвороби, наявністю/відсутністю супутньої алергічної патології та ознак атопії, а також асоційованістю з гіперсприйнятливістю бронхів та тяжкістю перебігу захворювання. При цьо-

му вважають, що БА з пізнім дебютом, наприклад, характеризується тяжчим та персистувальним перебігом [6], а нейтрофільний фенотип захворювання вирізняється резистентністю до інгалаційних глюкокортикостероїдів [3].

Мета дослідження

Вивчити особливості клітинного складу індукованого мокротиння в дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму раннього та пізнього початку для визначення особливостей характеру запалення дихальних шляхів.

Матеріал і методи

На базі ОДКЛ №1 м. Чернівці обстежено 46 дітей шкільного віку, хворих на персистувальну БА.

Усім дітям у позанападний період проводився цитологічний аналіз мокротиння, отриманого методом індукції, з використанням серійних розведень гіпертонічних розчинів (3%, 5%, 7%) натрію хлориду, за методом Pavord I.D. у модифікації Pizzichini M.M. (1996 р.). Життєздатність клітин цитологічного осаду визначали за допомогою трипанового синього, віднак вираховували частку епітеліоцитів із загальної кількості клітин. Відносний вміст лейкоцитів визначали шляхом аналізу 200 клітин, за винятком епітеліальних [7].

За дебютом захворювання сформовані дві клінічні групи спостереження. У першу (I) групувійшла 21 дитина з раннім початком БА (до 3 років включно), другу (II) групу склали 25 дітей із пізнім дебютом (в 6 років і пізніше) хвороби.

За основними клінічними ознаками групи порівняння були зіставленими. Так, у I групі було 16 хлопчиків (76,2±9,3%) та 5 дівчаток (23,8±9,3%), а середній вік хворих становив 11,8±0,6 років.

У II клінічній групі порівняння хлопчиків було 13 (52,0±9,9%) ($P>0,05$) та 12 (48±9,9%) дівчаток ($P>0,05$), а середній вік пацієнтів становив 13,3±0,5 року ($P>0,05$). У сільській місцевості проживали: в I групі 18 дітей (85,7±7,6%), а в II групі – 16 хворих (64,0±9,6%, $P>0,05$).

За ступенем тяжкості захворювання у I групі легкий перебіг спостерігався в чотирьох хворих (19,0±8,6%), середньотяжкий - у 12 дітей (57,1±10,8%), і тяжка астма - у 5 пацієнтів (23,9±9,3%). У представників групи порівняння відповідна тяжкість БА реєструвалася у восьми (32,0±9,3%, $P>0,05$), 11 (44,0±9,9%, $P<0,01$) та 6 (24,0±8,5%, $P<0,01$) хворих відповідно.

Отримані дані аналізувалися методами біостатистики з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівня значущості „P”, „P φ ” (методом кутового перетворення Фішера).

Обговорення результатів дослідження

Виходячи з того, що в здорових дітей максимальний відносний вміст еозинофільних лейкоцитів у мокротинні не перевищує 2%, а основними клітинами мокротиння є легеневі мононуклеари, частка яких зазвичай становить 80-90% [7, 8], зазначено, що в обстежених дітей обох клінічних груп визначається відносно зменшення пулу нормальних клітин захисту легень – альвеолярних макрофагів за рахунок зростання частки клітин, асоційованих із запальною реакцією бронхів при бронхіальній астмі: лімфоцитів, еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів. Проте, у хворих на БА пізнього дебюту реєструється вірогідно виразніша еозинофілія бронхіального секрету.

Порівняльний аналіз показників цитограми індукованого мокротиння у дітей із різними фенотипами БА залежно від віку маніфестації захворювання представлений у таблиці.

Відсотковий вміст життєздатних клітин, що є показником правильності отримання мокротиння та маркером щодо адекватності отриманого матеріалу для подальшого дослідження, не відрізнявся в пацієнтів клінічних груп порівняння та співпадав із даними літератури [7].

Відносно рідкісне виявлення тучних клітин у мокротинні не було пов'язане з їх незначущістю в реалізації патологічного процесу при БА, а пояснювалося наслідком їх «фіксації» в м'язовому шарі бронхіальної стінки [9].

Попри те, що відсотковий вміст нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів бронхіального секрету вірогідно не відрізнявся в групах спостереження, встановлена тенденція до зростання частки цих клітин у дітей із раннім дебютом захворювання. Так, серед хворих на БА раннього початку відсоток дітей із кількістю в індукованому мокротинні нейтрофільних гранулоцитів $\geq 48\%$ та лімфоцитів $>11\%$ становила відповідно 76,2% та 47,6%, а в II групі порівняння частка пацієнтів за зазначених розподільчих точок клітинного складу мокротиння становила 52,0% ($P\varphi<0,05$) та 16,0% ($P<0,05$) відповідно.

Фенотипу БА із раннім дебютом також притаманна виразніша запальна відповідь дихальних шляхів, що відображувалося підвищеною кількістю злушеного епітелію в індукованому мокротинні. Так, серед хворих на БА раннього початку реєструвалося 38,0% дітей із кількістю епітеліоцитів у бронхіальному секреті $>55\%$, а серед пацієнтів II клінічної групи порівняння – лише 12,0% ($P<0,05$) школярів.

Зважаючи на значно вищий відсотковий вміст еозинофільних гранулоцитів у школярів II клінічної групи та встановлену тенденцію до зростання частки легеневих моноцитів у таких хворих, можна припустити еозинофільно-макрофагальний варіант запальної відповіді дихальних

Таблиця

Показники клітинного складу мокротиння в обстежених дітей (M±m);
(мінімальне значення – максимальне значення)

Показники цитограми %	I група (n=21)	II група (n=25)
Життєздатність клітин	77,9±2,5 (55-96)	75,3±2,4 (43-95)
Еозинофіли	3,95±1,3 (0-20)*	14,2±4,3 (1-82)
Нейтрофіли	49,9±4,1 (12-86)	46,3±4,8 (3-90)
Макрофаги	30,0±4,5 (2-80)	29,7±4,5 (1-81)
Лімфоцити	15,8±2, (2-44)	8,5±1,4 (0-68)
Тучні клітини	0,38±0,3 (0-8)	0,5±0,3 (0-9)
Епітеліальні клітини	47,8±4,7 (15-93)	40,4±3,2 (9-83)

Примітка. * - $P<0,05$

шляхів у пацієнтів із пізнім початком БА. Так, у І клінічній групі відсоток школярів із кількістю еозинофільних гранулоцитів $>4\%$ та альвеолярних макрофагів $>37\%$ становив відповідно 23,8% та 9,5%, а в групі хворих із пізнім дебютом БА частка пацієнтів із вищевказаними дискримінантними точками в цитологічному аналізі мокротинні сягала 60,0% ($P < 0,05$) та 28,0% ($P < 0,05$).

Таким чином, у хворих на БА з раннім дебютом реєстрували виразнішу нейтрофільно-лімфоцитарну запальну реакцію дихальних шляхів, а у пацієнтів із фенотипом пізньої астми – еозинофільно-макрофагальний варіант запальної відповіді бронхів.

Висновки

1. Для бронхіальної астми раннього початку притаманно виразніше пошкодження епітеліального шару дихальних шляхів внаслідок їх нейтрофільно-лімфоцитарного запалення.

2. За фенотипу захворювання з пізнім дебютом запальна відповідь бронхів опосередкована еозинофільно-макрофагальною клітинною асоціацією.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки у визначеному напрямі.

Література. 1. Pearce N. Asthma and allergies in childhood (ISAAC) symptoms: phase III of the International Study of Worldwide trends in the prevalence of asthma / N. Pearce, N. Ait-Khaled, R. Beasley [et al.] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 757-765. 2. Аналіз дитячої алергологічної служби в Україні за 2009 рік. – МОЗ України – 14.07.2010. – №04.01.12. – 12 с. 3. Cowan D.C. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma / D.C. Cowan, J.O. Cowan, R. Palmay [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 384-390. 4. Holgate S.T. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistent mechanisms / S.T. Holgate, D.E. Davies, R.M. Powell, P.H. Howarth [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 793- 803. 5. Безруков Л.О. Вибрані питання діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Л.А. Іванова та інші. // Чернівці, Видавничо-інформаційний центр „Місто”. – 2011 р. – 203 с. 6. Kapitein B. Gene expression in CD4+ T-cells reflects heterogeneity in infant wheezing phenotypes / B. Kapitein, M.O. Hoekstra, D. J. Hijnen, E.N.J. Nijhuis, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1203-1212. 7. Lex C. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility and inflammatory cell patterns / C. Lex, D. N. Rayne, A. Zacharasiewicz, L. Li [et al.] // *Pediatr. Pulmon.* – 2005. – Vol. 39. – P. 318-324. 8. Безруков Л.О. Порівняльний аналіз цитологічного складу мокротиння школярів, хворих на бронхіальну астму, при еозинофільному та нейтрофільному характері запалення дихальних шляхів / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, С.П. Ортеменка // *Здоров'я ребенка*. – №. 2 (37). – 2012. С. 28- 30. 9. Bradding P. Mast cell regulation of airway smooth muscle function in asthma / P. Bradding // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 827-830.

ХАРАКТЕР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ДЕБЮТА

Е. П. Ортеменка, О. А. Шахова

Резюме. На основании комплексного обследования 46 детей, страдающих бронхиальной астмой, выявлено, что для раннего начала заболевания характерно более выразительное повреждение эпителиального слоя дыхательных путей вследствие их нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления, а у пациентов с фенотипом поздней астмы определялся эозинофильно-макрофагальный вариант воспалительного ответа бронхов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы, дети, цитология, бронхиальное воспаление.

TYPE OF INFLAMMATORY RESPONSE OF AIRWAYS IN SCHOOL AGE CHILDREN SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTMA WITH EARLY AND LATE ONSET

Ye. P. Ortemenka, O. O. Shahova

Purpose. Currently an inefficiency of standard anti-relapse basic therapy of bronchial asthma in children is associated with phenotypic polymorphism of the disease. It is believed that asthma with late debut, for example, is characterized by more severe and long-lasting course, and neutrophilic phenotype of the disease is distinguished by resistance to inhaled corticosteroids. The aim of the investigation was to determine the peculiarities of the nature of airway inflammation by the study of the characteristics of the cellular structure of induced sputum in school-age children with bronchial asthma with early and late onset.

Materials and methods. 46 school age children suffering from persistent bronchial asthma have been examined. A cytological analysis of induced sputum obtained by using serial dilutions of hypertonic solutions (3%, 5%, 7%) of sodium chloride has been performed for all children by the method of Pavord I.D. in the modification of Pizzichini M.M. (1996). The first (I) clinical group consisted of 21 child with early onset of bronchial asthma (up to 3 years) has been gotten, the second (II) group has been consisted of 25 children with a late debut (at 6 years later) of the disease.

Results. The cellular composition of the induced sputum of children of the 1st clinical group was: eosinophilic granulocytes $3,95 \pm 1,3\%$, neutrophilic granulocytes $49,9 \pm 4,1\%$, mast cells $0,38 \pm 0,3\%$, alveolar macrophages $30,0 \pm 4, 5\%$, lymphocytes $15,8 \pm 2,9\%$, epithelial cells $47,8 \pm 4,7\%$. Eosinophils $14,2 \pm 4,3\%$ ($P < 0,05$), neutrophils $46,3 \pm 4,8\%$ ($P > 0,05$), mast cells $0,5 \pm 0,3\%$ ($P > 0,05$), macrophages, $29,7 \pm 4,5\%$ ($P > 0,05$), lymphocytes $9,3 \pm 2,8\%$ ($P > 0,05$) and epithelial cells $40, 4 \pm 3,2\%$ ($P > 0,05$) have been included respectively in the cytogram of bronchial secretions in patients with late onset asthma.

Conclusions. On the basis of a complex investigation of 46 children suffering from bronchial asthma, it has been stated that early-onset disease is characterized by a more expressive damage of the epithelial layer of the airways due to their neutrophil-lymphocytic inflammation, and the eosinophil-macrophagal variant of inflammatory response in the bronchi has been determined in patients with late-onset asthma phenotype.

Key words: bronchial asthma, phenotypes, children, cytology, bronchial inflammation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №3(41). - P.77-79.

Надійшла до редакції 25.08.2012

Рецензент – проф. Т. В. Сорочман

© Е. П. Ортеменка, О. О. Шахова, 2012