

Є.П.Ортеменка

РЕЗУЛЬТАТИ ЦИТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ МОКРОТИННЯ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Л.О.Безруков)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Шляхом цитологічного дослідження індукованого мокротиння встановлено еозинофільний тип запалення бронхіального дерева в 55,9% випадків, а нееозинофільний – у 44,1% пацієнтів. Еозинофілію (більше ніж 6%) в загальному аналізі крові недоцільно

застосовувати як маркер еозинофільного запалення бронхів через низьку специфічність та чутливість тесту.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, індуковане мокротиння, цитологія, типи запалення.

Вступ. Наприкінці минулого сторіччя для визначення характеру запалення дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму запропоновано метод індукції мокротиння гіпертонічними розчинами натрію хлорид (NaCl) [5,6]. За результатами метааналізу [1] показано, що приблизно в 50% випадків бронхіальна астма (БА) асоціює з неалергічним (нееозинофільним) запаленням бронхів.

У таких випадках, на відміну від еозинофільної (алергічної) форми захворювання, контроль над БА з використанням інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІКС) видається менш ефективним [11]. Виходячи з цього, визначення характеру запалення дихальних шляхів у дітей, хворих

на бронхіальну астму, є важливим клінічним завданням, рішення якого дозволить обирати індивідуалізовану протирецидивну терапію. Водночас результати цитологічного дослідження індукованого мокротиння у хворих на бронхіальну астму дітей залишаються суперечливими [1,2].

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування бронхіальної астми в дітей шкільного віку шляхом дослідження цитологічного складу індукованого мокротиння для обґрунтування індивідуалізованої протирецидивної терапії.

Матеріал і методи. На базі пульмонологічного відділення ОДКЛ №1 м. Чернівці обстежено 41 дитину шкільного віку, хвору на БА, серед

яких частина хлопчиків становила 26 дітей (63,4%), а дівчаток – 15 (36,6%). Середній вік хворих дорівнював 12 років. У сільській місцевості проживали 30 дітей (73,2%). За результатами клінічного обстеження atopічну форму захворювання діагностовано у 25 пацієнтів (61%), змішану - у 16 (39%). Контрольований перебіг БА спостерігався в 6 хворих (14,6%), частково контрольований реєструвався в 25 дітей (61%) та неконтрольований - у 10 пацієнтів (24,4%).

Усім хворим у післянападному періоді БА проводився цитологічний аналіз мокротиння, отриманого методом індукції з використанням серійного розведення NaCl [5,7]. Індукція мокротиння здійснювалася після попередньої інгаляції 200 мкг салбутамолу. Хворим пропонувалося впродовж 15 хвилин дихати 3% розчином натрію хлорид, який диспергували на компресійному небулайзері фірми Pari (Німеччина). За відсутності продуктивного кашлю продовжували інгаляцію 5% розчином NaCl упродовж не більше 40 хвилин із перервами кожні 5-7 хвилин для спроби форсованого відкашлювання. Отримане мокротиння лізували з використанням муколітичної речовини (0,1% дитіотрейтолу) та центрифугували упродовж 10 хвилин зі швидкістю 450 об./хв. Життєздатність клітин визначали за допомогою трипанового синього, а отриманий цитоспін фіксували за методом Нікіфорова та фарбували за методом Романовського-Гімзи з визначенням цитологічного складу клітинного осаду. Відносний вміст лейкоцитів визначали шляхом аналізу 200 клітин, за винятком епітеліальних.

Еозинофільний (алергічний) характер запалення бронхів діагностували за наявності в мокротинні 3% [1,8,9] і більше еозинофільних лейкоцитів. У хворих із меншим вмістом еозинофілів у мокротинні хронічне запалення дихальних шляхів розцінювали як нееозинофільне.

Отримані дані аналізувалися методами біостатистики та клінічної епідеміології з визначенням специфічності та чутливості тестів на персональному комп'ютері, використовуючи ліцензовану програму «Statistica, 5.0».

Результати дослідження та їх обговорення. Застосування методу стимуляції виділення мокротиння дозволило отримати достатню для цитологічного дослідження кількість матеріалу з нижніх дихальних шляхів тільки в 34 хворих (82,9%). У жодного з пацієнтів, яким проведена індукція мокротиння шляхом інгаляції гіпертонічних розчинів NaCl, не спостерігалось побічних ефектів. Неприємний солений присмак у ротовій порожнині, на який скаржилися пацієнти, зникав після пиття води чи полоскання горла.

У таблиці 1 наведені результати цитологічного дослідження мокротиння обстежених дітей порівняно з нормою [2,3,10].

Можна стверджувати, що у хворих на БА реєструється підвищений вміст лейкоцитів, зрушеного епітелію та наявність повних клітин. Отримані результати збіглися з даними літератури [2,4,5] та можуть розцінюватися як прояв хронічного запалення дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму.

Таблиця 1

Результати цитологічного дослідження мокротиння порівняно з даними літератури

Клітинний склад мокротиння (%)	Частота виявлення ознак (% , медіана з міжквартильними межами)			
	Хворі на бронхіальну астму n=34	Здорові діти		Здорові дорослі
		Бронхіальний лаваж (за даними [10]) n=35	Мокротиння (за даними [2]) n=21	Мокротиння (за даними [3]) n=8
Життєздатність	80,5 (72-87)	--	--	69,0 (59-77)
Еозинофіли	4,5 (2,0-12)	0,1 (0-0,18)	0 (0-31,5)	0,5 (0,1- 1,7)
Нейтрофіли	51,5 (35-61)	2,4 (0,79-5,0)	18,3 (1-85,3)	34,0 (23-55)
Макрофаги	25 (12-37)	80,2 (46,5-95,6)	80,8 (11,5-97,8)	61,0 (40-70)
Лімфоцити	10,5 (5,0-30)	0,09 (0-0,9)	0,5 (0-2,7)	0,3 (0-0,8)
Повні клітини	8 (--)	0,02 (0-0,5)	--	--
Епітеліальні клітини	41,5 (30-57)	8,1 (0,9-42,7)	0,5 (0-10,5)	0,8 (0,07-4,2)

Таблиця 2

Цитологічний склад мокротиння у хворих на еозинофільну та нееозинофільну бронхіальну астму

Показники мокротиння (%)	Варіанти запалення при БА			
	Еозинофільний (n=19)		Нееозинофільний (n=15)	
	M±m (мін.-макс.)	медіана з міжквартильними межами	M±m (мін.-макс.)	медіана з міжквартильними межами
Життєздатність	79,0±2,5 (59-96)	80,0 (72-89)	78,5±2,8 (55-94)	81,0 (72-87)
Еозинофіли	14,5±4,0 (4-82)*	12,0 (6-16)	1,4±0,2 (0-3)*	2,0 (1-2)
Нейтрофіли	44,5±5,02 (3-79)	50,0 (20-61)	50,5±5,6 (12-86)	52,0 (36-61)
Макрофаги	23,9±3,8 (1-61)	23,0 (12-36)	29,7±5,2 (3-80)	31,0 (10-42)
Лімфоцити	16,4±4,3 (0-68)	8,0 (4-21)	18,3±3,5 (3-44)	12,0 (5-30)
Повні клітини	6,0±2,5 (1-9)	8,0 (--)	0 (--)	--
Епітеліальні клітини	40,3±4,5 (9-87)	38,0 (25-53)	51,4±6 (26-93)	42,0 (32-68)

Примітка. *- p<0,02

Показано, що підвищений вміст у мокротинні еозинофілів (більше 3%) визначався лише в кожній другій дитині. Це дало підставу вважати, що лише в 55,9% обстежених дітей визначалась алергічна (еозинофільна) форма бронхіальної астми, а в 44,1% вона характеризувалася неалергічним (нееозинофільним) типом запалення бронхів.

У таблиці 2 наведений цитологічний склад індукованого мокротиння у хворих на еозинофільну (алергічну) та нееозинофільну (неалергічну) бронхіальну астму.

Отримані дані дають підстави вважати, що для нееозинофільної бронхіальної астми характерна недостовірна тенденція до зростання вмісту в мокротинні не тільки нейтрофільних лейкоцитів, але й макрофагів та епітеліальних клітин. Проте відносний вміст нейтрофільних гранулоцитів більше, ніж 50% відмічено в 60% дітей з нееозинофільною БА, а у хворих групи порівняння – лише в 47% спостережень ($P < 0,05$). Це, у цілому, можна розцінювати як показник виразнішої запальної реакції дихальних шляхів у хворих із нееозинофільною формою захворювання. Водночас наявність повних клітин у мокротинні відмічена лише в пацієнтів із еозинофільною бронхіальною астмою, що непрямо підтверджувало алергічну природу захворювання.

На наш погляд, переважання нейтрофілів у індукованому мокротинні в дітей із нееозинофільною формою БА відтворювало, напевно, істинний характер запалення і не зумовлювалося частішим застосуванням інгаляційних глюкокортикоїдів, які подовжують життєвий цикл нейтрофільних лейкоцитів та прискорюють апоптоз еозинофілів. Хворі на еозинофільну бронхіальну астму з метою контролю над захворюванням отримували ІГКС у 42% випадків, а діти групи порівняння тільки в 13% спостережень ($P < 0,05$).

Порівняльний аналіз показників периферичної крові в дітей із еозинофільною та нееозинофільною БА показав, що кількість та склад лейкоцитів суттєво не відрізнялися. Так, у пацієнтів із еозинофільною формою захворювання в гемограмі абсолютна кількість лейкоцитів становила $6,1 \pm 0,5$ г/л із відносним вмістом еозинофілів у межах $6,5 \pm 1,6\%$, паличкоядерних нейтрофілів – $8,9 \pm 1,4\%$, сегментоядерних нейтрофілів – $45,6 \pm 2,8\%$, лімфоцитів – $37,3 \pm 2,7\%$. У хворих на нееозинофільну бронхіальну астму ці показники відповідно становили $6,2 \pm 0,6$ г/л, $6,9 \pm 1,6\%$, $8,7 \pm 1,6\%$, $37,7 \pm 2,7\%$, $42,7 \pm 2,7\%$, ($P > 0,05$).

Не відмічено вірогідного кореляційного зв'язку вмісту субпопуляцій лейкоцитів у індукованому мокротинні та периферичній крові. Це проявилось в низькій діагностичній цінності показників периферичної крові для виявлення різних типів запалення дихальних шляхів у хворих на БА дітей шкільного віку. Відносний вміст еозинофілів крові вищий за 6%, як тест по виявленню еозинофільної форми захворювання, володів чутливістю 32%, а специфічністю – 54%.

Висновки

1. Індукція мокротиння за допомогою гіпертонічних розчинів натрію хлорид у хворих на БА дітей шкільного віку може розглядатися як ефективний та неінвазивний метод отримання цитологічного матеріалу для визначення характеру запалення бронхіального дерева. Цей метод у 55,9% випадків дозволив підтвердити наявність еозинофільної форми БА, а в 44,1% спостережень – нееозинофільну форму захворювання.

2. Через низьку діагностичну цінність еозинофілії крові (більш ніж 6%) у верифікації наведених форм БА, даний гематологічний показник недоцільно використовувати для визначення типу запалення дихальних шляхів у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму.

Перспективи подальших досліджень. Для підвищення ефективності контролю над даним захворюванням вивчити клініко-імунологічні особливості еозинофільної та нееозинофільної БА в дитячому віці.

Література

1. Douwes J., Gibson P., Pekkanen J. and Pearce N. Non- eosinophilic asthma: impotence and possible mechanisms // *Thorax*.-2002.- Vol.57.-P.643-648.
2. Gibson P.G., Simpson J.L. et al. Airway eosinophilia is associated with wheeze is uncommon in children with persistent cough and frequent chest colds // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2001.- Vol. 164.- P. 977-981.
3. Gibson P.G., Simpson J.L. and Saltos Nicholas. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8 // *Chest*. - 2001. - Vol. 119. – P. 1329-1336.
4. Lata Kumar, Nitin Rajput and Siddhartha Majumdar. Nitric oxide metabolites in induced sputum: a noninvasive marker of airway inflammation in asthma // *Indian Pediatrics*. - 2005. - Vol. 42, N17. - P. 329-333.
5. Pavord I.D., Pizzichini M.M., Pizzichini E. et al. The use of induced sputum to investigate airway inflammation // *Thorax*.- 1997.- Vol.52.-P.498-501.
6. Pin I., Gibson P.G., Kolendowicz R. et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation // *Thorax*.-1992.-Vol.47, N 1. - P.25-29.
7. Saraiva-Romanholo B.M., Barnabe V. et al. Comparison of three methods for differential cell count in induced sputum // *Chest*.- 2003.- Vol. 124.- P. 1060- 1066.
8. Sharma Sonal and Khanna Geetika. Noninvasive monitoring of airway inflammation // *Indian J. Allergy Asthma Immunol.*- 2001.- Vol. 15.- P. 75-86.
9. Wardlaw A. J., Brichtling C. E., Green R., Woltmann G. New insights into the relationship between airway inflammation and asthma // *Clinical Science*. - 2002.- Vol. 103.- P. 201-211.
10. Warke T.J., Fitch P.S., Brown V. et al. Outgrown asthma does not mean no airways inflammation // *Eur. Respir. J.* - 2002.- Vol. 19.- P. 284-287.
11. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma // *Clin. Exp. Allergy*. - 2003.- Vol. 33. - P. 1622-1628.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОКРОТЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Е.П.Ортеменка

Резюме. Путем цитологического исследования индуцированной мокроты установлен эозинофильный тип воспаления бронхиального дерева в 55,9% случаев, а неэозинофильный - у 44,1% пациентов. Эозинофилию (более чем 6%) в общем анализе крови нецелесообразно использовать в качестве маркера эозинофильного воспаления бронхов в связи с низкой специфичностью и чувствительностью теста.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, индуцированная мокрота, цитология, типы воспаления.

RESULTS OF A SPUTUM CYTOLOGICAL INVESTIGATION IN SCHOOL AGE CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Ye.P.Ortemenka

Abstract. The eosinophilic type of bronchial tree inflammation has been identified in 55.9% of the cases, whereas the non- eosinophilic type - in 44.1% of the patients by means a cytological investigation of induced sputum. It is not advisable to use blood eosinophilia (more than 6% of eosinophiles) as a marker of bronchial eosinophilic inflammation due to a low sensitivity and specificity of the test.

Key words: bronchial asthma, children, induced sputum, cytology, inflammation types.

Рецензент – проф. Т.В.Сорокман

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol. 11, №4. - P.34-37

Надійшла до редакції 6.08.2007 року