

УДК 616.248-053.2

*Є.П.Ортеменка***ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОЛОГІЧНОГО СКЛАДУ ІНДУКОВАНОГО  
МОКРОТИННЯ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ  
ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ**Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. О.К.Колоскова)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** На підставі цитологічного аналізу індукованого мокротиння в 116 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, та 11 практично здорових дітей встановлено, що цитограма бронхіального секрету при бронхіальній астмі характеризується еозинофілією, лімфоцитозом, збільшенням кількості нейтрофілів та злушеного епітелію при відносному зменшенні альвеолярних макрофагів. Дискримінантною величиною відносного вмісту

еозинофільних гранулоцитів у мокротинні, котра дозволить вирізняти еозинофільний тип запалення бронхів від неоеозинофільного, слід вважати показник 3 %.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, індуковане мокротиння, цитологічний аналіз, морфологічні типи запалення бронхів.

**Вступ.** Нефективність базисної протирецивної терапії бронхіальної астми (БА) пов'язують із гетерогенністю даного захворювання [11], зокрема з існуванням різних типів запальних змін у дихальних шляхах (ДШ), наприклад, неоеозинофільного (нейтрофільного) фенотипу астми в 30-50 % пацієнтів [4]. Верифікація типу запальної відповіді дихальних шляхів за даними біопсії бронхів і цитологічного аналізу бронхіального лаважу не знайшла широкого впровадження в дитячій практиці внаслідок інвазивності методу та за етичними міркуваннями [2].

Натомість, визначення цитологічного складу мокротиння, індукованого серійними інгаляціями гіпертонічних сольових розчинів, набуло рис «золотого стандарту» для ідентифікації типу бронхіального запалення завдяки неінвазивності та доброї відтворюваності методу [9, 10, 12].

Водночас результати цитологічного дослідження індукованого мокротиння у хворих на бронхіальну астму дітей залишаються суперечливими, а дані щодо нормативних показників цитологічного складу бронхіального секрету в дитячій популяції – обмеженими. Невирішеним вважається питання щодо дискримінантної величини відносного вмісту ацидофільних гранулоцитів у мокротинні, котра дозволить вирізняти еозинофільний тип запалення бронхів від нейтрофільного [5, 10, 12].

**Мета дослідження.** Вивчити клітинний склад бронхіального секрету у хворих на бронхіальну астму дітей та визначити цитологічний критерій верифікації еозинофільного та неоеозинофільного типів запалення дихальних шляхів для обґрунтування індивідуалізованої контролю терапії захворювання та підвищення її ефективності.

**Матеріал і методи.** На базі пульмонологічного відділення ОДКЛ №1 м. Чернівці обстежено 116 дітей шкільного віку, хворих на БА, серед яких частина хлопчиків становила 76 дітей (65,5 %), а дівчаток – 40 (34,5 %). Середній вік хворих дорівнював 11,6 року. У сільській місцевості проживали 76 дітей (65,5 %).

За результатами клінічного обстеження атопічну форму захворювання діагностовано в 68 пацієнтів (58,6 %), змішану – у 48 (41,4 %). Інтермітуючий перебіг бронхіальної астми зареєстровано у 22 дітей (19 %), а персистувальний – у 94 хворих (81 %). Усі обстежені діти знаходилися в позанападному періоді захворювання.

Контрольну групу сформували 11 практично здорових школярів без обтяженого індивідуального та сімейного алергологічного анамнезу, у котрих не реєструвалося гострих респіраторних захворювань упродовж останніх трьох місяців.

Усім дітям 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. [10].

За загальноклінічними показниками вірогідних відмінностей у клінічних групах порівняння не виявлено.

Отримані дані аналізувалися параметричними і непараметричними методами біостатистики. Вірність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівня значущості „P”, „Pu” (методом Вілкоксона-Манна-Уїтні), „Pф” (методом кутового перетворення Фішера) та  $P_{ТМФ}$  (точним методом Фішера).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Порівняльний аналіз показників цитограми мокротиння дозволив вважати, що в загальній групі обстежених дітей, хворих на БА, визначалася еозинофілія, значне збільшення вмісту злушеного епітелію та відносне зменшення пулу нормальних клітин захисту легень – альвеолярних макрофагів (табл. 1).

Відсотковий вміст життєздатних клітин, що є показником правильності отримання мокротиння для подальшого дослідження, не відрізнявся в пацієнтів із БА та дітей групи контролю та відповідав даним літератури [12].

У хворих на БА суттєво частіше відмічалася підвищення відносного вмісту в мокротинні епітеліальних клітин порівняно з пацієнтами конт-

Таблиця 1

## Показники клітинного складу мокротиння обстежених дітей

Показники цитограми мокротиння	Група обстежених дітей, n=116 M±m (мін.-макс.), %	Практично здорові діти (n=11) M±m (мін.-макс.), %	P
Життєздатність клітин	75,0±1,3 (29-96)	72,1±4,3 (52-95)	>0,05
Еозинофіли	8,7±1,3 (0-82)	0,6±0,2 (0-2)	<0,05
Нейтрофіли	53,2±1,9 (3-93)	46,4±6,6 (7-74)	>0,05
Макрофаги	29,7±1,8 (1-87)	50,3±6,7 (23-92)	<0,01
Лімфоцити	8,7±1,0 (0-68)	3,1±0,6 (1-8)	<0,02*
Повні клітини	0,2±0,1 (0-9)	0 (--)	
Епітеліальні клітини	44,0±1,7 (5-93)	32,6±3,6 (13-59)	<0,05

Примітка. \* – P<sub>u</sub>

рольної групи. Так, відсотковий вміст злушеного епітелію стосовно всіх клітинних елементів мокротиння, що перевищував 40 %, зареєстровано в 55,2 % спостережень у хворих на БА та лише у 18,2 % випадків – у дітей групи контролю (P<sub>ТМФ</sub><0,03). Підвищений вміст злушеного епітелію в мокротинні хворих наразі розглядають як маркер запалення ДШ, за якого відбувається масивне пошкодження епітеліального шару бронхів [8], проте не як показник контамінації дослідного матеріалу слиною [10]. Окрім того, збільшення відносного вмісту епітеліоцитів у мокротинні хворих на БА можна розглядати як один із показників процесу ремоделювання бронхів [6].

Вважається, що при бронхіальній астмі відбувається інфільтрація бронхіальної стінки лімфоцитами, які стимулюють перехід еозинофілних та нейтрофілних гранулоцитів із кровоносного русла в бронхи [7]. За нашими даними, кількість лімфоцитів у мокротинні пацієнтів, хворих на БА, майже втричі перевищувала відсотковий вміст цих клітин у бронхіальному секреті здорових дітей. Водночас відносний вміст лімфоцитів у мокротинні, що перевищував 3 %, визначався у 81 % хворих на БА та лише у 45,5 % школярів групи контролю (P<sub>ТМФ</sub><0,02).

Аналіз отриманих даних показав, що в мукоспіні дітей, хворих на БА, дещо частіше визначався підвищений вміст нейтрофілних лейкоцитів, ніж в індукованому мокротинні практично здорових школярів. Так, відносна кількість нейтрофілних гранулоцитів у мокротинні, що перевищувала 42 %, зареєстрована у 73,3 % хворих на БА та лише у 45,5 % здорових пацієнтів (P<sub>Ф</sub><0,05). Це можна розглядати як непряме підтвердження залучення нейтрофілних лейкоцитів у запальний процес ДШ при бронхіальній астмі.

За нашими даними, у 5,2 % дітей, що страждають на БА, відмічена наявність повних клітин у бронхіальному секреті, проте в мокротинні школярів групи контролю ці клітинні елементи не визначалися в жодному випадку. Відносно рідкісне виявлення даних метахроматичних клітин у мокротинні не свідчило про незначущість цих клітин у реалізації патологічного процесу при

БА, а виступала наслідком їх «фіксації» в м'язовому шарі бронхіальної стінки [3].

Наведені дані дозволили вважати, що до запальної відповіді ДШ при БА залучені не тільки еозинофілні гранулоцити, як раніше вважалося, але й інші лейкоцити, роль яких у розвитку цього захворювання ще достеменно не вивчена [3, 6, 7]. Водночас суперечливим питанням у верифікації «еозинофільної» та «нееозинофільної/нейтрофільної» БА шляхом цитологічного дослідження мокротиння залишається невизначеність відносної кількості еозинофілних лейкоцитів у співвідношенні клітин запалення, що дозволятиме відокремлювати зазначені запальні фенотипи захворювання [2, 10, 12]. Окремі автори вважають еозинофілії таке запалення бронхів, за якого вміст у мокротинні цих клітин становить 5 % та більше [1], інші пропонують цифру 3 % [9] або 4 % [5], проте лівова частка досліджень свідчить про те, що кількість еозинофілів 2 % та більше в мокротинні асоціює з класичною «алергічною» астмою [4].

Враховуючи, що в мокротинні обстежених практично здорових школярів кількість еозинофілних гранулоцитів не перевищувала 2 %, як розподільчу точку у визначенні еозинофільного типу запалення дихальних шляхів рекомендовано обирати вміст у мокротинні 3 % та більше цих клітин.

### Висновки

1. Особливостями цитологічного складу індукованого мокротиння у хворих на бронхіальну астму дітей є еозинофілія, лімфоцитоз, збільшення кількості нейтрофілів та злушеного епітелію при відносному зменшенні альвеолярних макрофагів.

2. Еозинофільний тип запалення дихальних шляхів діагностується за наявності в індукованому мокротинні 3 % і більше еозинофілних лейкоцитів, а нееозинофільний варіант запальної відповіді бронхів визначається при відносному вмісті в цитограмі клітинного осаду менше 3 % еозинофілів або за їх повної відсутності.

**Перспективи подальших досліджень.** Для підвищення ефективності контролю БА у дітей вивчити особливості цитологічного складу мокротиння при еозинофільному та нейтрофільному типах запалення дихальних шляхів.

## Література

1. Богданова А.В. Особенности местного воспаления при тяжелой бронхиальной астме и хроническом бронхолите у детей / А.В.Богданова, Е.В.Бойцова, Г.Л.Мурыгина // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 8-12.
2. Bronchoalveolar lavage, sputum and exhaled clinically relevant inflammatory markers: values in healthy adults / V.Balbi, P.Pignatti, P.Baiardi [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30. – P. 769-781.
3. Bradding P. Mast cell regulation of airway smooth muscle function in asthma / P.Bradding // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 827-830.
4. Non-eosinophilic asthma: impotence and possible mechanisms / J.Douwes, P.Gibson, J. Pekkanen [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 643-648.
5. Chlumsky J. Relation between clinical severity of bronchial asthma and degree of airway inflammation assessed by the eosinophilic leukocyte count in induced sputum / J.Chlumsky, H.Pokorna // Vnitr. Lek. – 2001. – Vol. 47, № 9. – P. 604-608.
6. Fedorov I.A. Epithelial stress and structural remodeling in childhood asthma / I.A.Fedorov, S.J.Wilson // Thorax. – 2005. – Vol. 60. – P. 389-394.
7. Fixman E.D. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma / E.D.Fixman, A.Stewart, J.G.Martin // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 379-389.
8. Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma / S.T.Holgate // J. Allergy Clin. Immun. – 2007. – Vol. 120. – P. 1233-1244.
9. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility and inflammatory cell patterns / C.Lex, D.N.Rayne, A.Zacharasiewicz [et al.] // Pediatr. Pulmon. – 2005. – Vol. 39. – P. 318-324.
10. Pizzichini E. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivatory contamination / E.Pizzichini, M.M.Pizzichini // Eur. Respir. J. – 1996. – Vol. 9. – P. 1174-1180.
11. Reed C.E. What the 21<sup>st</sup> century does not know about asthma – yet / C.E.Reed // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121. – P. 601-602.
12. Simpson J.L. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum / J.L.Simpson // Respirology. – 2006. – Vol. 11. – P. 54-61.

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА МОКРОТЫ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

*Е.П.Ортеменка*

**Резюме.** На основании цитологического анализа индуцированной мокроты у 116 детей школьного возраста, болеющих бронхиальной астмой, и 11 практически здоровых детей установлено, что цитогрaмма бронхиального секрета при бронхиальной астме характеризуется эозинофилией, лимфоцитозом, увеличением количества нейтрофилов и слущенного эпителия при относительном уменьшении альвеолярных макрофагов. Дискриминантной величиной относительного содержания эозинофильных гранулоцитов в мокроте, которая позволит отделять эозинофильный тип воспаления бронхов от неэозинофильного, необходимо считать показатель 3 %.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, индуцированная мокрота, цитологический анализ, морфологические типы воспаления бронхов.

### COMPARITIVE ANALYSIS OF THE CYTOLOGICAL PROFILE OF SPUTUM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND HEALTHY SCHOOL AGE CHILDREN

*Ye.P.Ortemenka*

**Abstract.** On the basis of a cytological analysis of induced sputum in 116 school age children with bronchial asthma and 11 apparently healthy children it has been stated that a cytogram of bronchial secretion in bronchial asthma is characterized by eosinophilia, lymphocytosis, an increased number of both neutrophils and desquamated epithelium, with a relative decrease of alveolar macrophages. The index – 3 % should be regarded as a discriminate value of relative content of eosinophilic granulocytes in the sputum that will permit to differentiate the eosinophilic type of bronchial inflammation from the noneosinophilic one.

**Key words:** bronchial asthma, children, induced sputum, cytological analysis, morphological types of bronchial inflammation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В.Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P.58-60

Надійшла до редакції 17.03.2009 року