

© В.Д. Симулик, 2015

УДК 616.233-002-053.2+615.834

В.Д. СИМУЛИК

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з дитячими інфекціями, Ужгород

ЦИТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОКРОТИННЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, КОТРИ ЛІКУВАЛИСЯ МЕТОДОМ СПЕЛЕОТЕРАПІЇ

У статті наведені результати цитоморфологічного обстеження мокротиння у 40 дітей, хворих на бронхіальну астму, в динаміці лікування методом спелеотерапії у солотвинських солекопальнях Закарпатської області. З'ясовано характер запалення слизової оболонки, процеси десквамації та дегенерації епітелію різних відділів бронхів. Встановлено, що до лікування цитоморфологічна картина мокротиння відображала переважно інфекційний характер запалення слизової оболонки нижніх відділів бронхів, а у випадку вираженої десквамації епітелію збільшувалася частка реєстрації алергічного походження ураження слизової оболонки бронхів. У процесі лікування ліквідувалися переважно явища алергічного запалення слизової оболонки, зменшувалися прояви десквамації епітелію внаслідок санації трахеобронхового дерева.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, цитоморфологія бронхів, спелеотерапія

Вступ. Актуальність дослідження бронхіальної астми (БА) у дітей визначається широкою поширеністю захворювання, частою клінічною маніфестацією її у дитячому віці, важливим значенням імунологічних механізмів на даному віковому відрізьку, недостатньо вивченими механізмами імунологічної відповіді та гіподіагностикою даного захворювання у дітей [2, 4, 6, 8, 9, 15, 16, 19, 22].

Існуючі підходи до аналізу проблеми здебільшого базуються на вивченні системних порушень імунітету, в той час як особливостям локального імунітету при БА у дітей дослідниками приділяється значно менше уваги. Патогенетично значимі події відбуваються переважно на топічному рівні і глибоко пов'язані із запальними процесами слизової оболонки дихальних шляхів із участю бронхоасоційованих лейкоцитарних елементів крові, клітин слизової оболонки, а зміни специфічних імунологічних показників у крові мають вторинний характер [1, 2, 6, 7, 16, 20, 24].

Поряд із цим, слід зазначити, що значний арсенал лікарських препаратів та різноманітні нетрадиційні методи лікування бронхіальної астми у дітей в основному спрямовані на ліквідацію локальної запальної реакції слизової оболонки бронхів [3, 5, 7, 10, 11, 12, 13], що робить логічним проведення досліджень цитологічної картини бронховального секрету дітей, в процесі лікування методом спелеотерапії [14, 17, 18, 21, 23, 25, 26, 27].

Мета дослідження. Вивчити вплив мікроклімату Солотвинських солекопальень на характер змін цитоморфологічних показників мокротиння дітей, хворих на бронхіальну астму.

Матеріали та методи. Цитологічним дослідженням слизової оболонки дихальних шляхів за останній час надають великого значення у практичній пульмонології як методу прижиттєвої та високовірогідної діагностики та диференційної

діагностики характеру патологічного процесу, стану локальної клітинної резистентності та методу оцінки ефективності лікування.

Цитоморфологічні дослідження мокротиння проведені у 53 дітей з БА, шляхом емерсійної мікроскопії цитологічних препаратів, забарвлених за методиками Романовського-Гімзе, Паппенгейма-Крюкова, Лейшмана, Ціль Нільсена і Грама. Оцінка результатів цитологічного дослідження проводилася згідно з методикою Gamarota (1974), а бактеріоскопічного визначення мікрофлори – за методикою В.І. Световідової (1973).

Результати досліджень були оброблені методом варіаційної статистики з вирахуванням середніх величин показників (M), стандартної похибки ($\pm m$) та середньоквадратичного відхилення (δ) згідно з методом К.В. Монцевичюте-Эрингене (1964). Вірогідність розбіжностей середніх величин (p) визначали з допомогою критерію Стьюдента. Розбіжності вважалися вірогідними при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз було проведено згідно з методом М.Н. Лакіна (1989).

Спостереження проводилися в спелеостационарі дитячого відділення Республіканської алергологічної лікарні селища Солотвино Закарпатської області, куди надходили хворі діти з різних областей України та інших країн. Детально вивчалися анамнестичні і катamnестичні дані перебігу захворювання у обстежуваних, які включали виявлення фактора успадкування БА, акушерсько-гінекологічні ускладнення з боку дітей у періоді вагітності матері, характеру вигодовування, наявності проявів алергізації організму дітей (діатези). При поступленні дітям проводилися загальні лабораторні обстеження крові, сечі, калу.

Нами був використаний новий методологічний підхід до якісної оцінки цитоморфологічної картини мокротиння. Визначався порядок розміщення епітеліальних клітин і формених елементів крові у препаратах мокротиння (поодинокі, або скупчен-

нями). Поряд з цим, проводилася цитологічна характеристика конгломератів з епітеліальних клітин і формених елементів крові у мокротинні обстежуваних, що давало можливість визначити глибину запального процесу, інтенсивність десквамації слизової оболонки різних відділів трахеобронхового дерева і характер місцевого запалення (алергічний, інфекційний). На наш погляд, одночасне визначення кількісного і якісного складу цитоморфологічної картини слизової оболонки дихальних шляхів дає можливість оцінити стан локальної резистентності слизової оболонки бронхів, глибини деструктивних та дегенеративних змін епітелію і характеру запальної реакції. Динамічне вивчення цих показників у процесі спелеотерапії дає можливість більш глибоко пізнати механізми лікувального ефекту.

Результати досліджень та їх обговорення. Серед обстежуваних дітей atopічна бронхіальна астма (АБА) спостерігалася у 24 (45,3%) дітей, інфекційно-алергічна (І-АБА) – у 14 (26,4%) та змішана (ЗБА) – у 15 (28,8%) обстежуваних. Переважна більшість обстежуваних мала середньо важкий перебіг хвороби (92,6%), хворі поступили на лікування у стадії повної клінічної ремісії (72%).

При клінічному обстеженні дітей, хворих на БА, при поступленні на лікування у спелеостаціонар кашель був у 47% хворих, зокрема сухий – у 15,1% випадків, вологий – у 32% відповідно, виділення слизового та слизово-гнійного мокротиння спостерігалася у 1/3 хворих.

Такі аускультативні прояви захворювання, як жорстке дихання та сухі і вологі хрипи над легеньми, до проведення спелеотерапії спостерігалися у 40% обстежуваних.

Функціональні дослідження виявили з різним ступенем вираженості, зменшені об'ємні і швидкісні показники функції зовнішнього дихання у 42% дітей.

Клінічна характеристика групи обстежених дітей, які були госпіталізовані для лікування в Республіканську алергологічну лікарню, виявила, що більшість із них були віком старші дев'яти років (92,3%), постійно проживали у міській місцевості з розвинутою промисловістю (73,2%). У 73% дітей у ранньому дитячому віці реєструвалися часті гострі респіраторні захворювання і мали місце ранні прояви алергізації організму. У 70–80% дітей спостерігалися супутня патологія з боку ЛОР-органів та полівалентна сенсibilізація до різноманітних алергенів.

Цитоморфологічна картина мокротиння дітей, хворих на БА, до проведення спелеотерапії складалася переважно із епітеліальних клітин глибоких відділів дихальних шляхів. Так, клітини одношарового багаторядного циліндричного війчастого епітелію (ОБЦВЕ) становили $41,5 \pm 2,4\%$ і одношарового безвійчастого кубічного епітелію (ОБКЕ), на частку клітин альвеолярного епітелію (АЕ) припадало $18,9 \pm 2,2\%$. Форменні елементи крові у мокротинні більшою мірою були представлені

нейтрофілами $68,2 \pm 1,6\%$, еозинофіли становили $14,7 \pm 1,5\%$ і лімфоцити – $16,9 \pm 1,1\%$.

Якісний аналіз цитоморфологічних показників мокротиння виявив, що при БА клітини ОБКЕ у 75% випадків виділялися з мокротинням у вигляді скупчень, що було у 2 рази частіше, ніж поодиноких клітин. Клітини ОБЦВЕ реєструвалися у препаратах мокротиння поодинокі і у вигляді скупчень у 75% дітей. Така цитоморфологічна картина мокротиння при БА у дітей свідчила про ураження переважно нижніх відділів дихальних шляхів і інтенсивну десквамацію епітелію слизової оболонки бронхів (табл. 1).

На характер запального процесу слизової оболонки верхніх відділів дихальних шляхів (алергічного чи інфекційного) вказують такі цитоморфологічні показники, як збільшення кількості еозинофілів або нейтрофілів у мокротинні. Якісний аналіз клітинних конгломератів, до складу яких входять клітини епітелію із різних відділів трахеобронхового дерева і присутніх формених елементів крові слизової оболонки, дає можливість визначити глибину та характер запальної реакції, а співвідношення між ними є ознакою переважання інфекційного або алергічного компоненту запалення.

При поступленні на лікування у мокротинні дітей, хворих на БА, клітинні конгломерати з ОБЦВЕ розміщеного поодинокі та скупченнями разом з нейтрофілами траплялися у мокротинні з однаковою частотою – відповідно у 73% та 64,5% обстежуваних. Конгломерати поодиноких клітин ОБКЕ з нейтрофілами спостерігалися у мокротинні 43,7% хворих, скупчення клітин ОБКЕ з нейтрофілами – у 73%. Клітинні конгломерати поодиноких клітин ОБКЕ з еозинофілами реєструвалися як конгломерати скупчень ОБКЕ з еозинофілами траплялися у 2,5 рази частіше – у 41,7%.

Такі цитологічна картина, на нашу думку, свідчила про перевагу інфекційного характеру запалення слизової оболонки нижніх відділів дихальних шляхів над алергічним. У випадках вираженої десквамації епітелію (скупчення епітеліальних клітин) частота реєстрації алергічного походження ураження слизової оболонки бронхів була у 2–2,5 рази частішою, ніж інфекційного. У 10,4% дітей, хворих на БА, до проведення спелеотерапії в цитологічних препаратах мокротиння спостерігалися клітини ОБЦВЕ і ОБКЕ в стадії дегенерації (ДЕ), прояви метаплазії епітеліальних клітин (МЕ) реєструвалися у 25% обстежуваних.

Бактеріоскопічно у мокротинні дітей, хворих на БА, до проведення спелеотерапії стафілококи визначалися у 100% обстежуваних, стрептококи – у 43,7%, пневмококи – у 41,7% та капсульні форми пневмококу – у 10%.

Кореляційний аналіз між кількісними показниками різних типів епітеліальних клітин і формених елементів крові у мокротинні до лікування виявив деякі морфологічні закономірності.

Таблиця 1

Частота та характер змін цитоморфологічних показників у мокротинні дітей, хворих на бронхіальну астму, під впливом спелеотерапії

Показники	Бронхіальна астма			
	До лікування n= 46		Після лікування n = 43	
	абс.	%	абс.	%
ОБЦВЕ поодинокий	36	75,0	31	71,1
конгл. з нейтрофілами	35	73,0	15	36,6
конгл. з еозинофілами	13	27,0	4	5,8
ОБЦВЕ скупченнями:	30	62,5	24	55,8
конгл. з нейтрофілами	31	64,6	24	66,0
конгл. з еозинофілами	15	31,2	3	7,1
ОБКЕ поодинокий:	21	43,0	4	9,5
конгл. з нейтрофілами	21	43,8	5	12,8
конгл. з еозинофілами	18	16,7	1	2,4
ОБКЕ скупченнями:	37	75,0	13	30,1
конгл. з нейтрофілами	28	73,0	11	26,2
конгл. з еозинофілами	20	41,7	2	4,8
ДЕ поодинокий	5	10,4	2	4,6
ДЕ скупченнями	5	10,4	5	11,6
МЕ поодинокий	1	2,0	0	0
МЕ скупченнями	12	25,0	4	9,5
АЕ поодинокий	3	6,5	0	0
АЕ скупченнями	28	58,3	18	43,0
Стафілококи	46	100	31	72,1
Стрептококи	21	43,7	7	16,3
Пневмококи	20	41,7	24	56,0
Пневм. капсульні	5	10,5	0	0

Де: ОБЦВЕ – одношаровий багаторядний циліндричний війчастий епітелій

ОБКЕ – одношаровий безвійчастий кубічний епітелій

ДЕ – дегенерований епітелій

АЕ – альвеолярний епітелій

МЕ – метаплазований епітелій

Встановлено від'ємний зв'язок між кількістю ОБКЕ та АЕ, де показник $r = -0,392$.

Найбільш тісним був взаємозв'язок між кількістю ОБЦВЕ і ОБКЕ ($r = -0,426$) та АЕ ($r = -0,626$). Із наведених даних кореляційного аналізу випливає наростання зворотної залежності між кількістю епітеліальних клітин глибоких відділів респіраторного тракту і кількістю АЕ, що може свідчити про пониження локальної клітинної резистентності слизової оболонки. Проведена кореляція між кількістю епітеліальних клітин та кількістю нейтрофілів, еозинофілів і лімфоцитів у мокротинні хворих дітей тісної залежності не виявила. Можливо це пов'язано з тим, що діapedез формених елементів крові у просвіт дихальних шляхів у меншій мірі залежить від деструкції слизової оболонки, ніж із цілісністю судинної стінки. Кореляційний аналіз між клітинами формених елементів крові у мокротинні дітей з БА до лікування мав зворотний характер між кількістю нейтрофілів крові з еозинофілами, лімфоцитами. Коефіцієнт кореляції склав $r = -0,773$ і $r = -0,41$ відповідно.

В процесі проведення спелеотерапії відзначалося зниження загальної кількості

епітеліальних клітин слизової оболонки бронхів у препаратах мокротиння дітей, хворих на БА. Так, після лікування, кількість клітин ОБКЕ зменшилася в 1,5 разу. Із елементів крові зменшувалася в 1,7 разу кількість еозинофілів ($p < 0,05$), збільшувалися кількісні показники лімфоцитів ($p < 0,01$). Як свідчить проведена параметрична кореляція цитоморфологічних показників мокротиння у дітей, після спелеотерапії між окремими параметрами виявилися тісні взаємозв'язки зворотного характеру. Так, між ОБЦВЕ і ОБКЕ та АЕ – відповідно $r = -0,619$ та $r = -0,515$. Зворотнозалежними реєструвалися показники нейтрофілів і еозинофілів – $r = -0,505$.

При дослідженні динаміки якісних показників цитогам мокротиння після лікування у 77% із них встановлено зменшення у 4,5 разу поодиноких клітин ОБКЕ та у 60% дітей в 2,5 разу – показника частоти скупчень ОБКЕ, що свідчило про зниження інтенсивності процесів десквамації епітелію слизової оболонки із глибоких відділів бронхів. Поряд з цим, після курсу спелеотерапії у мокро-

тинні 64% дітей зменшилася у 2,8 разу частота виявлення конгломератів скупчень ОБКЕ з нейтрофілами, які після лікування спостерігалися у 26% обстежуваних, проти 73% випадків до лікування. Водночас, показник частоти конгломератів скупчень ОБКЕ з еозинофілами у мокротинні під впливом лікування зменшився у 8,7 разу у 88% хворих і становив 4,8%, проти 41,7% до лікування.

Таким чином, отримані результати свідчать, що в процесі проведення спелеотерапії зменшується запальна реакція слизової оболонки бронхів переважно алергічного характеру. Слід відзначити, що в процесі спелеотерапії спостерігалось зниження показника частоти виявлення у препаратах мокротиння скупчень клітин МЕ бронхів – у 60% дітей.

Бактеріоскопія мокротиння дітей, хворих на БА, до лікування виявляла наявність стафілококів у 100% обстежуваних, стрептококів – у 45,6%, пневмококів – у 43,4% та капсульних форм пневмококів – у 10,8% хворих.

Під впливом асептичного мікроклімату солеопалень спостерігалось зниження показників частоти виявлення переважно стрептококів – у 66% випадків. Після лікування капсульні форми пневмококу не виявлялися. Таким чином, мікроклімату сольової шахти властива бактерицидна та санаційна дія на слизову оболонку бронхів дітей, хворих на БА.

Висновки. Результати цитологічного дослідження мокротиння дітей, хворих на БА, свідчать, що в міжпадовому періоді захворювання спостерігалась інтенсивна десквамація епітелію із глибоких відділів бронхового дерева, внаслідок запальної реакції, інфекційний характер якої переважав майже у 2 рази над алергічним.

Спелеотерапія приводила до зменшення проявів десквамації епітелію різних відділів дихальних шляхів внаслідок санації та ліквідації переважно цитологічних проявів алергічного запалення слизової оболонки бронхів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алергологія : підручник / Ю.В. Вороненко, Л.В. Кузнєцова, Б.М. Пухлик [та ін.]. — К., 2008. — 340 с.
2. Детская алергологія : руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. — М., 2006. — 350 с.
3. Калинина Е.П. Клинико-морфологические особенности слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта у больных с атопической бронхиальной астмой / Е.П. Калинина, А.Г. Чучалин, Н.А. Колганов [и др.] // Тез. докл. V Нац. конгр. по болезням органов дыхания. — Москва, 1995. — № 49. — С.52—53.
4. Клиническая алергологія и иммунология : руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. — М. : Миклош, 2011. — 340 с.
5. Каладзе М.М. Морфологічні зміни бронхів при бронхіальній астмі та можливі шляхи їх корекції / М.М. Каладзе, С.В. Трішина, Н.В. Нікітіна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 4. — С. 55—60.
6. Кокосов А.Г. Клинико-цитологические особенности поражения бронхов при хроническом бронхите / А.Г. Кокосов, Н.А. Степанова, Н.И. Александрова // Клини. мед. — 1988. — № 3. — С. 24—27.
7. Ласиця О.Л. Алергологія дитячого віку / О.Л. Ласиця, Т.С. Ласиця, С.М. Недельська. — К. : Книга плюс, 2004. — С. 28—32.
8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». — 4-е изд., перераб. и доп. — М. : Оригинал-макет, 2012. — 184 с.
9. Матвеева Л.Н. Местные факторы резистентности слизистой оболочки респираторного тракта при патологии легких у детей. — Л., 1993. — 236 с.
10. Переновска П. Цитологические исследования бронхиального секрета у детей / П. Переновска, Л. Улевинов, В. Лалов [и др.] // Материалы к XV симпозиуму социалистических стран по проблемам детской пульмонологии (11–14 дек. 1989 г.). — Киев, 1989. — С. 173—174.
11. Суточникова О.А. Цитологическая и цитобактериоскопическая характеристика бронхиального смыва у больных бронхиальной астмой / О.А. Суточникова, Л.М. Воронина, А.Л. Черняев // Тез. докл. V Нац. конгр. по болезням органов дыхания. — Москва, 1995. — № 122. — С. 48—51.
12. Симйонка Ю.М. Антибактериальный, противовоспалительный, иммуномодулирующий и гипосенсибилизирующий эффект спелеотерапии в соляных шахтах / Ю.М. Симйонка, Е.Ф. Чернушенко // Тез. докл. Междунар. симп. по спелеотерапии. — Солотвино (Украина), 1993. — С. 45—46.
13. Хаитов М.Р. Изучение роли респираторных вирусов в этиологии и патогенезе бронхиальной астмы / М.Р. Хаитов, Л.П. Алексеев, Д.Ю. Трофимов // Иммунология. — 2003. — № 2. — С. 96—99.
14. Фрейдлин И.С. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян // Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / под ред. Г.Б. Федосеева. — СПб., 1998. — С. 194—298.
15. Юлдашев И.Р. Региональные особенности аллергенной активности микроклеточной домашней пыли / И.Р. Юлдашев // Алергологія и иммунология. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 427.
16. Asher M. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods / M. Asher, U. Keil, H. Anderson [et al.] // Eur. Respir. J. — 1995. — Vol. 8. — P. 483—491.

17. Busse W.W. Mechanisms of persistent airway inflammation in asthma / W.W. Busse // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 152. — P. 388—393.
18. Calvo M. Secretory IgA deficiency in pediatric patients: clinical and laboratory follow-up / M. Calvo, K. Grobk, J. Bertoglio [et al.] // *Allergol. Immunopathol (Madr)*. — 1990. — Vol. 18, № 3. — P. 149—153.
19. Collins P.D. Eosinophil accumulation induced by human interleukin-8 in the guinea-pig in vivo / P.D. Collins, V.B. Weg, L.H. Faccioli [et al.] // *Immunology*. — 1993. — Vol. 79, № 2. — P. 312—318.
20. Hoshi H. IL-5, IL-8 and GM-CSF immunostaining of sputum cells in bronchial asthma and chronic bronchial asthma and chronic bronchitis / H. Hoshi, I. Ohno, M. Honma [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. — 1995. — Vol. 25, № 8. — P. 720—728.
21. Martinez F.D. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood : Could they be protective? / F.D. Martinez // *Thorax*. — 1994. — Vol. 49. — P. 1189.
22. Murphy C.M. Treatment of asthma in children : review / C.M. Murphy S.L. Coonce, P.A. Simon [et al.] // *Clin. Pharm.* — 1991. — Vol. 10, № 9. — P. 685—703.
23. Kline J.N. T-lymphocyte dysregulation in asthma / J.N. Kline, G.W. Hunninghake // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1994. — Vol. 207, № 3. — P. 243—253.
24. Nakano Y. Elevated complements C3a in plasma from patients with severe acute asthma / Y. Nakano, S. Morita, A. Kawamoto [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112, № 3. — P. 525—530.
25. Salvi S. Could the airway epithelium play an important role in mucosal immunoglobulin A production? / S. Salvi, S.T. Holgate // *Clinical and Experimental Allergy*. — 1999. — Vol. 29. — P. 1597—1605.

V.D. SYMULYK

Uzhhorod National University, Faculty Medicine, Department of Pediatrics with Infections Diseases, Uzhhorod

CYTOMORPHOLOGICAL SPUTUM CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH ASTHMA TREATED BY SPELEOTHERAPY

The article gives the results of sputum cytomorphological examination of 40 children with asthma in dynamics of speleotherapy treatment in Transcarpathian region's Solotvino salt mines. Attention was paid to the genesis of mucous membranes inflammation, processes and degeneration of epithelial desquamation of various divisions of the bronchi. It was established that before the treatment cytomorphological landscape of the sputum reflected mainly infectious inflammation of the mucous membrane of lower bronchial departments, whereas in case of severe epithelial desquamation the origin of inflammation was mainly allergic. Under the influence of treatment liquidated mainly the phenomena of allergic inflammation of the mucous membrane, decreased the expression of epithelial desquamation through sanitation of thtracheobronchial tree.

Key words: children, bronchial asthma, bronchial cytomorphology, speleotherapy

Стаття надійшла до редакції: 8.10.2014 р.